

MARCOS VINÍCIUS ZANCHET

**IMPACTO DO MELD E DA BIÓPSIA HEPÁTICA PÓS-REPERFUSÃO
NOS RESULTADOS APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO
CADAVÉRICO ORTOTÓPICO**

CURITIBA

2011

MARCOS VINÍCIUS ZANCHET

**IMPACTO DO MELD E DA BIÓPSIA HEPÁTICA PÓS-REPERFUSÃO
NOS RESULTADOS APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO
CADAVÉRICO ORTOTÓPICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias

Coordenador: Prof. Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos

CURITIBA

2011

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

Z27i	<p>Zanchet, Marcos Vinícius</p> <p>Impacto do MELD e da biópsia hepática pós-reperusão nos resultados após transplante hepático cadavérico ortotópico / Marcos Vinícius Zanchet. - Curitiba, 2011.</p> <p>98 p.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias</p> <p>Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) - Universidade Federal do Paraná, 2011.</p> <p>1. Fígado - Transplante. 2. Fígado - Transplante - Sobrevida. 3. MELD. 4. Biópsia hepática pós-reperusão. I. Universidade Federal do Paraná. II. Título.</p> <p>CDD 22.ed. 617.5562 CIP-NBR 12899</p>
------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

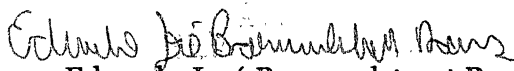
Ficha catalográfica elaborada por Marcia Elisa Sbaraini-Leitzke CRB-9/539



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA
NÍVEIS: MESTRADO E DOUTORADO

Ata do julgamento da 369ª dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, referente ao aluno **MARCOS VINÍCIUS ZANCHET** com o **título** IMPACTO DO MELD E DA BIÓPSIA HEPÁTICA PÓS-REPERFUSÃO NOS RESULTADOS APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO CADAVERÍCO ORTOTÓPICO, na **Linha de Pesquisa**: Avaliação Anátomo-Funcional dos Transplantes de Órgãos Sólidos na **Área de Concentração**: Clínica Cirúrgica, tendo como orientador Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias.

Às sete horas e trinta minutos do dia dezesseis de dezembro de dois mil e onze, no auditório da CAD no 7º andar do prédio central sala 701 do Hospital de Clínicas, reuniu-se, em sessão pública, a Banca Examinadora de Avaliação composta pelos Professores Doutores Eduardo José Brommelstroet Ramos, Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas e Júlio Cezar Uili Coelho sendo este último Presidente da Banca. Aberta a sessão, foi apresentada pelo Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos, Coordenador do Programa, a documentação probatória do cumprimento pelo candidato das exigências legais que lhe facultam submeter-se à avaliação da dissertação como última etapa à sua titulação no Programa. A seguir o Presidente da Banca Examinadora de Avaliação convidou o candidato a apresentar oralmente resumo de sua dissertação no prazo máximo de trinta minutos para demonstração de sua capacidade didática e para melhor conhecimento do tema por parte da audiência composta de professores, médicos, alunos, familiares e demais interessados. Seguiu-se a arguição e imediata resposta pelo candidato, sucessivamente pelos componentes da Banca Examinadora. Obedecido o tempo máximo de vinte minutos para a arguição e igual tempo para cada resposta. Terminada a etapa de arguição, reuniu-se a Banca Examinadora em sala reservada para atribuição das notas, dos conceitos e lavratura do Parecer Conjunto. O candidato foi considerado **APROVADO** considerando-se os parâmetros vigentes estabelecidos pelo programa e regidos pela legislação pertinente da instituição. Voltando à sala de sessão, o Senhor Presidente da Banca Examinadora leu os conceitos do Parecer Conjunto e deu por encerrada a sessão. E para que tudo conste, foi lavrada a presente Ata, que será assinada pelos seguintes componentes da Banca Examinadora de Avaliação.


Eduardo José Brommelstroet Ramos


Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas


Júlio Cezar Uili Coelho

Dedico este trabalho à minha família, pelo amor e apoio constantes, pela confiança e incentivo nos momentos de dificuldade.

AGRADECIMENTOS

Ao PROF. DR. JORGE EDUARDO FOUTO MATIAS, pela orientação acadêmica na elaboração deste trabalho e pela imensurável contribuição nos quatro anos de residência médica, em minha formação como médico e cirurgião.

Ao PROF. DR. JÚLIO CEZAR UILI COELHO, pelo exemplo, retidão e perseverança na condução do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo e de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

À patologista DRA. LARISSA LUVIZON GOMES DA SILVA e ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo valioso trabalho prestado na análise histológica das biópsias hepáticas.

Aos funcionários da Unidade de Informação do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em especial à gerente GREICY CRISTINA FERRAZ pelo suporte técnico na extração e digitalização dos dados de prontuário.

Aos funcionários da Central de Transplantes do Estado do Paraná, pelo auxílio na coleta dos dados sobre o período de doação e os pacientes doadores.

Ao PROF. DR. EDMAR SOARES DE VASCONCELOS, pela dedicação incondicional na análise estatística dos dados, pelo exemplo de humildade, esforço e trabalho em prol do conhecimento científico.

À Universidade Federal do Paraná (UFPR) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) que viabilizaram a realização do curso.

À THALYTA, minha noiva, pela paciência, compreensão, apoio e carinho, sem os quais este trabalho não teria acontecido.

E, finalmente, a MARIA BEATRIZ ZANCHET, mãe e professora desde sempre.

É muito mais fácil reconhecer o erro do que encontrar a verdade.
O erro está na superfície e, por isso, é fácil erradicá-lo.
A verdade repousa no fundo e não é qualquer um que consegue chegar até ela.

Goethe

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	10
LISTA DE SÍMBOLOS.....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	13
1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 OBJETIVO GERAL.....	14
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 MELD E SEU EMPREGO NA PRÁTICA CLÍNICA.....	16
2.2 BIÓPSIA HEPÁTICA PÓS-REPERFUSÃO E SEU EMPREGO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	18
2.3 CARACTERIZAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES PÓS-TRANSPLANTE.....	19
2.3.1 REJEIÇÃO CELULAR AGUDA.....	19
3.1.1 REJEIÇÃO PRECOCE VS. REJEIÇÃO TARDIA.....	19
2.3.1.2 DEFINIÇÃO TEMPORAL E CLASSIFICAÇÃO DOS EPISÓDIOS DE REJEIÇÃO.....	20
2.3.2 INFECÇÃO.....	20
2.3.3 DISFUNÇÃO DO ENXERTO.....	21
2.3.4 TEMPO DE INTERNAÇÃO.....	24
2 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	25
3.1 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS.....	25
3.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	25
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	26
3.3 CÁLCULO DO MELD.....	26
3.4 AVALIAÇÃO DA BIÓPSIA HEPÁTICA.....	28
3.5 AGRUPAMENTO DOS PACIENTES E TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS.....	30
4 RESULTADOS.....	33
4.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E POPULACIONAIS.....	33
4.2 MELD E IMPACTO NOS RESULTADOS PÓS-TRANSPLANTE.....	34
4.2.1 MELD e impacto na mortalidade.....	34
4.2.2 MELD e impacto na rejeição celular.....	40
4.2.3 MELD e complicações biliares.....	42
4.2.4 MELD e complicações vasculares.....	44
4.2.5 MELD e infecção.....	46
4.2.6 MELD e sua relação com disfunção e falência primária do enxerto.....	49
4.2.7 MELD e tempo de internação.....	51
4.2.8 MELD e outros preditores de complicações.....	52
4.3 BIÓPSIA HEPÁTICA E IMPACTO NOS RESULTADOS PÓS-TRANSPLANTE.....	53
4.3.1 Biópsia hepática e impacto na mortalidade.....	53
4.3.2 Biópsia hepática impacto na rejeição celular.....	56
4.3.3 Biópsia hepática e complicações biliares.....	59
4.3.4 Biópsia hepática e complicações vasculares.....	62
4.3.5 Biópsia hepática e complicações infecciosas.....	64
4.3.6 Biópsia hepática e disfunção do enxerto.....	68
4.3.7 Biópsia hepática e tempo de internação.....	72

5 DISCUSSÃO	74
5.1 MELD	74
5.2 BIÓPSIA HEPÁTICA PÓS-REPERFUSÃO	78
6 CONCLUSÕES	88
6.1 MELD-ADMISSIONAL	88
6.2 BIÓPSIA HEPÁTICA	88
REFERÊNCIAS	90
ANEXO – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	98

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – ETIOLOGIA DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA.....	34
FIGURA 2 – CAUSAS DE ÓBITO DURANTE O PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	38
GRÁFICO 1 – PROBABILIDADE DE SOBREVIVÊNCIA NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	39
GRÁFICO 2 – PROBABILIDADE DE SOBREVIVÊNCIA NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO: ERAS PRÉ-MELD E PÓS- MELD.....	40
TABELA 1 – DEFINIÇÕES DIAGNÓSTICAS PARA DISFUNÇÃO DO ENXERTO.....	23
TABELA 2 – PACIENTES ESTRATIFICADOS PELO MELD-ADMISSÃO.....	30
TABELA 3 – ESTRATIFICAÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS HISTOLÓGICAS DA BIÓPSIA HEPÁTICA PÓS-REPERFUSÃO.....	31
TABELA 4 – MORTALIDADE DURANTE O PRIMEIRO MÊS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSÃO.....	35
TABELA 5 – MORTALIDADE DURANTE O TERCEIRO MÊS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSÃO.....	36
TABELA 6 – MORTALIDADE DURANTE O SEXTO MÊS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSÃO.....	36
TABELA 7 – MORTALIDADE DURANTE O PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSÃO.....	37
TABELA 8 – OCORRÊNCIA DE REJEIÇÃO NOS PRIMEIROS 6 MESES DE ACORDO COM O MELD-ADMISSÃO.....	41
TABELA 9 – PADRÃO DAS REJEIÇÕES OCORRIDAS NOS PRIMEIROS 6 MESES PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSÃO.....	42
TABELA 10 – OCORRÊNCIA DE FÍSTULA BILIAR NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSÃO.....	43
TABELA 11 – OCORRÊNCIA DE ESTENOSE BILIAR NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSÃO.....	43

TABELA 12 – OCORRÊNCIA DE TROMBOSE DA ARTÉRIA HEPÁTICA NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL.....	45
TABELA 13 – OCORRÊNCIA DE TROMBOSE DA VEIA PORTA NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL.....	45
TABELA 14 – OCORRÊNCIA DE PNEUMONIA NOS DOIS MESES INICIAIS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL.....	46
TABELA 15 – OCORRÊNCIA DE INFECÇÃO INTRA-ABDOMINAL NOS DOIS MESES INICIAIS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL.....	47
TABELA 16 – PRINCIPAIS PATÓGENOS ISOLADOS NOS PACIENTES COM SEPSE NOS DOIS MESES INICIAIS PÓS-TRANSPLANTE.....	48
TABELA 17 – OCORRÊNCIA DE SEPSE NOS DOIS MESES INICIAIS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL.....	48
TABELA 18 – OCORRÊNCIA DE INFECÇÃO (SEPSE E/OU PNEUMONIA E/OU INFECÇÃO INTRA-ABDOMINAL) NOS DOIS MESES INICIAIS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM MELD-ADMISSIONAL.....	49
TABELA 19 – OCORRÊNCIA DE FALÊNCIA PRIMÁRIA DO ENXERTO DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL.....	50
TABELA 20 – OCORRÊNCIA DE DISFUNÇÃO DO ENXERTO DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL.....	50
TABELA 21 – TEMPO DE INTERNAÇÃO (PERMANÊNCIA HOSPITALAR E EM UTI) EM DIAS DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL.....	51
TABELA 22 – MELD-ADMISSIONAL E SUA RELAÇÃO COM A IDADE DO DOADOR E DO RECEPTOR.....	52
TABELA 23 – MELD-ADMISSIONAL E SUA RELAÇÃO COM OS TEMPOS DE ISQUEMIA FRIA E QUENTE.....	53
TABELA 24 – VARIÁVEIS DA BIÓPSIA HEPÁTICA PÓS-REPERFUSÃO E SUAS RELAÇÕES ESTATÍSTICAS COM A MORTALIDADE DURANTE O PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE.....	56
TABELA 25 – OCORRÊNCIA DE REJEIÇÃO CELULAR NOS PRIMEIROS 6 MESES PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM OS ACHADOS À BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO.....	57
TABELA 26 – PADRÕES DE REJEIÇÃO CELULAR OCORRIDOS NOS PRIMEIROS 6 MESES PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM OS ACHADOS À BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO.....	58
TABELA 27 – OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES BILIARES DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS HISTOLÓGICAS DA BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO.....	61

TABELA 28 – OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES VASCULARES DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS HISTOLÓGICAS DA BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO.....	64
TABELA 29 – OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS HISTOLÓGICAS DA BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO.....	67
TABELA 30 – OCORRÊNCIA DE DISFUNÇÃO DO ENXERTO DE ACORDO COM OS ACHADOS À BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO.....	68
TABELA 31 – OCORRÊNCIA DE FALÊNCIA DO ENXERTO DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS HISTOLÓGICAS DA BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO.....	71
TABELA 32 – EFEITO DAS ALTERAÇÕES ISQUÊMICAS À BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO SOBRE O TEMPO DE INTERNAÇÃO.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AST	– Aspartato Aminotransferase
ALT	– Alanina Aminotransferase
CET – PR	– Central Estadual de Transplantes do Paraná
CIVD	– Coagulação Intravascular Disseminada
EUA	– Estados Unidos da América
HC – UFPR	– Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IPF	– Inicial Poor Function ou Disfunção Inicial do Enxerto
IPR	– Injúria de Preservação-Reperfusão
MELD	– Model for End-stage Liver Disease
NASH	– Nonalcoholic Steatohepatitis ou Esteato-hepatite Não-alcoólica
PELD	– Pediatric Model for End-stage Liver Disease
PNF	– Primary Nonfunction ou Não-Funcionamento Primário do Enxerto
RNI	– Relação Normatizada Internacional
TAH	– Trombose da Artéria Hepática
TAP	– Tempo de Ativação da Pró-trombina
THIV	– Transplante Hepático Intervivos
TIPS	– Transjugular Intra-hepatic Portossistemic Shunt
TVP	– Trombose da Veia Porta
UNOS	– United Network of Organ Sharing

LISTA DE SÍMBOLOS

Log_e	–	Logaritmo natural
P	–	Nível de significância estatística
pH	–	Potencial hidrogênio
UI/L	–	Unidades internacionais por litro
χ^2	–	Qui-Quadrado
>	–	Maior que
<	–	Menor que
=	–	Igual
\geq	–	Maior ou igual
\leq	–	Menor ou igual
%	–	Por cento

RESUMO

A evolução dos pacientes após transplante hepático é complexa e caracterizar o risco para complicações nem sempre é fácil. O MELD, um consagrado preditor de mortalidade em cirróticos, tem sido empregado com sucesso no pré-transplante. Contudo, sua utilidade no pós-transplante é menos clara. Nesse contexto, um instrumento adicional de análise é a biópsia hepática pós-reperfusão, capaz de retratar alterações de importância prognóstica. Dos 377 transplantes ocorridos de 1996 a 2008 no HC-UFPR, 219 pacientes foram selecionados para estudo, sendo seus prontuários revisados e registrados os seguintes desfechos clínicos: sobrevida em 1, 3, 6 e 12 meses, tempo de internação, complicações biliares, vasculares, imunológicas e infecciosas, e disfunção do enxerto em graus variados. Os pacientes foram categorizados de acordo com MELD-Admissional: 6-15; 16-20; 21-25; >25. As biópsias pós-reperfusão foram examinadas por um patologista sem conhecimento dos resultados. As seguintes variáveis histológicas foram avaliadas: alterações isquêmicas, congestão, esteatose, exsudato neutrofílico, fibrose, infiltrado monomorfonuclear e necrose. Utilizou-se o teste de Qui-Quadrado para variáveis binomiais e o de Kruskal-Wallis para variáveis multinomiais. Aplicou-se o coeficiente de Spearman para correlação das variáveis histológicas e o método de Kaplan-Meier para comparação de sobrevida. Considerou-se estatisticamente significativo o valor de $P \leq 0,05$. Verificou-se um aumento da mortalidade nos pacientes com MELD >25 em todos os períodos ($P < 0,05$). A chance de sobrevida em 1 ano foi semelhante nas eras pré-MELD e pós-MELD. Para a rejeição, houve uma tendência de redução com o aumento do MELD, porém sem significância estatística e sem diferenças nos padrões de rejeição. Quanto às complicações biliares, houve aumento significativo de estenose nos pacientes com MELD >25 ($P < 0,00001$), mas não de fístula. Para as complicações vasculares, os resultados foram menos consistentes. Com relação às complicações infecciosas, o MELD >25 mostrou forte associação com a sepse ($P < 0,00001$) e com todas as modalidades infecciosas somadas ($P = 0,00003$). Não houve impacto do MELD sobre disfunção ou falência do enxerto e nem sobre o tempo em UTI. Contudo, o tempo de internação hospitalar foi maior nos pacientes com MELD >25 ($P = 0,0215$). Com respeito à biópsia, as variáveis que aumentaram a mortalidade foram: esteatose ($P = 0,02209$), infiltrado monomorfonuclear ($P = 0,03935$) e necrose celular ($P < 0,00001$). O exsudato neutrofílico reduziu a mortalidade ($P = 0,00659$) e a rejeição, havendo redução da incidência com o aumento do exsudato ($P = 0,00477$). As outras variáveis não apresentaram relação sólida com a rejeição. As alterações isquêmicas aumentaram a incidência de fístula ($P = 0,04484$), mas não de estenose. A fibrose hepática implicou aumento na incidência de estenose ($P < 0,00001$), mas não de fístula. As outras variáveis não apresentaram relação sólida com as complicações biliares. Com respeito às complicações vasculares, verificou-se uma forte correlação da congestão com a trombose portal ($P < 0,00001$) e menor da esteatose ($P = 0,0015$). As complicações infecciosas apresentaram correlação menos clara com a biópsia. Os tempos de internação hospitalar e em UTI não sofreram influência de nenhuma variável estudada. O não-funcionamento primário mostrou uma associação significativa ($P < 0,05$) com a necrose, a esteatose e o infiltrado monomorfonuclear. Em suma, este estudo mostrou que o MELD e a biópsia pós-reperfusão são ferramentas úteis para prever complicações pós-transplante.

Palavras-chave: MELD, biópsia hepática pós-reperfusão, transplante hepático, complicações, sobrevida.

ABSTRACT

The outcome of the patients after liver transplant is complex and to characterize the risk for complications is not always easy. The MELD, a consecrated predictor of mortality in cirrhotic, have been used successfully in the pre-transplant. However, its utility in the post-transplant is unclear. In this context, an additional instrument of analysis is the hepatic post-reperfusion biopsy, capable of portraying alterations of prognostic importance. From the 377 transplants performed in 1996 to 2008 in the HC-UFPR, 219 patients were selected. Medical records were reviewed and the following clinical outcomes were registered: mortality in 1, 3, 6 and 12 months, hospital-stay, biliary, vascular, immunologic and infectious complications, and graft dysfunction in varied degrees. The patients were categorized by MELD strata: 6-15; 16-20; 21-25; >25. The post-reperfusion biopsies had been examined by a blinded pathologist for the outcomes. The following histological variables had been evaluated: ischemic alterations, congestion, steatosis, neutrophilic infiltration, fibrosis, monomorphonuclear infiltration and necrosis. Chi-Square test was used for qualitative and Kruskal-Wallis for quantitative variables. Spearman's rank coefficient was used for correlation of the histological variables and the Kaplan-Meier estimator for survival comparison. The value of $P \leq 0.05$ was considered statistically significant. An increase of mortality was verified in patients with MELD > 25 in all periods ($P < 0.05$). The 1-year-survival was similar in the pre- and post-MELD eras. For rejection, there was a trend of reduction with the increase of MELD, but with no significance or differences in rejection standards. Regarding biliary complications, there was a significant increase of strictures in the patients with MELD > 25 ($P < 0.00001$), but not of fistula. For the vascular complications, the results were less consistent. With regard to the infectious complications, MELD > 25 showed strong association with sepsis ($P < 0.00001$) and with all added infectious modalities ($P = 0.00003$). MELD had neither impact on initial poor function or PNF nor on the ICU-stay. However, the hospital-stay was longer in the patients with MELD > 25 ($P = 0.0215$). Concerning the biopsy, the variables associated with increased mortality were: esteatosis ($P = 0.02209$), monomorphonuclear infiltration ($P = 0.03935$) and necrosis ($P < 0.00001$). The neutrophilic infiltration reduced mortality in this study ($P = 0.00659$). This reduction with the increase of the neutrophilic infiltration was also observed for the rejection ($P = 0.00477$). Other histological variables did not presented solid relation with the rejection. The ischemic alterations increased the incidence of biliary fistula ($P = 0.04484$), but not of stenosis. Fibrosis implied increase in the incidence of stenosis ($P < 0.00001$), but not of fistula. The other variables did not presented solid relation with the biliary complications. With regard to the vascular complications, it was verified a strong correlation between congestion and the portal thrombosis ($P < 0.00001$) and minor of esteatosis ($P = 0.0015$). The infectious complications presented less clear correlation with the biopsy findings. The hospital and ICU-stay did not suffered influence from other studied variables. The primary nonfunction showed significant association ($P < 0.05$) with the necrosis, esteatosis and the monomorphonuclear infiltration. In short, this study demonstrated that MELD and post-reperfusion biopsy are useful tools to foresee complications after liver transplant.

Key-words: MELD, hepatic post-reperfusion biopsy, liver transplant, complications, survival.

1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático é aceito hoje como uma modalidade efetiva de tratamento para pacientes com doença hepática aguda ou crônica em estágio terminal. Contudo, a evolução pós-operatória dos pacientes é complexa, face às várias complicações que podem ocorrer precoce ou tardiamente e que implicam, muitas vezes, um árduo trabalho em seu manejo e resolução.

Diferenciar os pacientes de risco para essas complicações permitiria não somente antever um desfecho clínico evitável, mas também estabelecer linhas de tratamento mais precoces e agressivas desde antes de sua completa manifestação. Poder-se-ia, por exemplo, iniciar um regime mais intenso de imunossupressores a fim de se evitar rejeição em pacientes com risco.

Índices preditores de sobrevida em pacientes com cirrose hepática estão já consagrados como ferramenta útil na eleição de candidatos para transplante hepático e na organização dos pacientes em lista de espera. Dentre estes, destaca-se mais modernamente o MELD (do inglês: *Model for End-stage Liver Disease*), calculado de acordo com uma fórmula logarítmica em que são usados três parâmetros laboratoriais: a bilirrubina sérica, o nível de creatinina e a relação normatizada internacional (RNI) para o tempo de protrombina. Apesar de a literatura ser rica em trabalhos que avaliam o potencial do MELD em pacientes com cirrose que aguardam por um transplante, é menor o número de trabalhos que relacionam o MELD com desfechos clínicos após o transplante.

Nesse contexto, um elemento adicional de análise é a biópsia hepática pós-reperfusão. Em teoria, ela permite avaliar não só alterações hepáticas presentes no doador, mas também aquelas originadas do período de preservação do órgão e após sua implantação.

1.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo tem por objetivo avaliar o impacto do escore MELD pré-transplante e da presença de alterações histológicas à biópsia hepática pós-reperfusão no primeiro ano de transplante hepático cadavérico ortotópico, comparando suas relações com várias complicações e desfechos clínicos, entre eles: sobrevida no primeiro ano, tempo de internação, complicações biliares,

vasculares, imunológicas e infecciosas, além da disfunção do enxerto em graus variados.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A fim de se atingir o objetivo geral, os seguintes objetivos específicos foram estipulados para determinar a relação do MELD e das variáveis histológicas avaliadas à biópsia hepática pós-reperfusão com:

- A mortalidade no primeiro, terceiro, sexto e décimo-segundo meses pós-transplante;
- A incidência de rejeição nos primeiros seis meses pós-transplante, em termos qualitativos e quantitativos;
- A incidência de fístula e estenose biliares;
- A incidência de trombose da artéria hepática (TAH) e trombose da veia porta (TVP);
- A incidência de pneumonia, infecção abdominal, sepse e a soma de todas estas modalidades infecciosas nos dois primeiros meses pós-transplante;
- A incidência de disfunção leve e moderada do enxerto, bem como com a incidência de não-funcionamento primário do enxerto (PNF);
- O tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI) e o tempo de permanência hospitalar;

E, ainda, comparar a mortalidade dos pacientes submetidos a transplante hepático antes e após a implantação do MELD, buscando correlacioná-la com o MELD e com outros preditores de complicações.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 MELD E SEU EMPREGO NA PRÁTICA CLÍNICA

A adequada avaliação da função hepática nos pacientes cirróticos antes do transplante é imprescindível para assegurar baixos índices de complicações e baixa morbimortalidade pós-transplante. Até o início deste século, o escore de Child-Turcotte-Pugh permanecia como o mais aceito e difundido sistema de avaliação da disfunção hepática nesses pacientes, sendo igualmente capaz de avaliar os resultados pós-operatórios quando os mesmos eram submetidos a cirurgias eletivas e de urgência (FARNSWORTH, 2004).

A implantação do MELD na eleição de pacientes para transplante hepático teve início em 2002 nos EUA e desde então se disseminou em vários centros de transplante. Hoje, o MELD é reconhecido mundialmente como uma poderosa ferramenta para análise da disfunção hepática nos pacientes cirróticos (KAMATH, 2007). Ele foi originalmente criado para avaliar a gravidade e o prognóstico a curto-prazo da doença hepática em pacientes cirróticos submetidos ao procedimento TIPS – do inglês: *Transjugular Intra-hepatic Portossistemic Shunt* – (MALINCHOC, 2000), mas teve sua abrangência ampliada, uma vez verificada sua aplicabilidade como preditor de sobrevida a curto-prazo nos pacientes com doença hepática terminal (KAMATH, 2001).

Atualmente, ele é considerado mais preciso que o escore Child-Turcotte-Pugh (BROWN, 2002) e preferível por uma série de razões. Dentre elas, podem ser citadas a não-utilização de critérios subjetivos de análise para sua elaboração e a fundamentação em dados objetivos, simplificados e globalmente reprodutíveis, permitindo por meio de cálculos matemáticos estratificar o risco de óbito de pacientes com doença hepática terminal.

Uma vez que o MELD é capaz de avaliar com maior precisão a gravidade da doença hepática e estratificar os pacientes com maior risco de óbito, ele se configura num instrumento ideal para priorizar o transplante hepático àqueles com maior risco de óbito (KAMATH, 2001; WIESNER, 2003; KAMATH, 2007). Ou seja, ele prioriza propriamente os pacientes mais doentes, com maior mortalidade. Isso permitiu alocar órgãos de doadores cadavéricos de acordo com a gravidade da doença dos receptores e não mais com o tempo de espera em lista, conferindo, assim, o direito

prioritário de transplante aos pacientes com doença mais severa. Com a implantação do MELD, vários centros reportaram uma diminuição da lista de espera e da mortalidade em lista de espera para transplante hepático (WIESNER, 2003; BAMBHA, 2004; BROWN, 2005).

No Brasil, os centros de transplante hepático passaram a empregar o MELD a partir de 2006, por determinação normativa do Ministério da Saúde em sua portaria 1.160/2006 (BRASIL, 2006).

A aplicação do MELD na prática clínica ultrapassa os limites do transplante hepático. Ele tem-se mostrado um excelente preditor de mortalidade em pacientes com sangramento de varizes de esôfago (CHALASANI, 2002; AMITRANO, 2005), talvez até superior ao escore de Child-Turcotte-Pugh (AMITRANO, 2005). Em cirróticos que desenvolvem síndrome hepatorenal, o MELD é capaz de distinguir os pacientes com maior mortalidade (ALESSANDRIA, 2005; SCHEPKE, 2006). Além disso, em pacientes cirróticos com peritonite bacteriana espontânea, o MELD é capaz de prever maior mortalidade naqueles com escore mais elevado e uma maior incidência desta complicação, sugerindo que os mesmos estão mais propensos a desenvolver infecções (EVANS, 2003). E mais, o MELD foi empregado com sucesso como preditor de mortalidade em pacientes com hepatocarcinoma submetidos à hepatectomia (TESTA, 2003), em pacientes vítimas de trauma (INABA, 2011) e em pacientes candidatos à cirurgia cardíaca (SUMAN, 2004; THIELMANN, 2010) e cirurgias abdominais, incluindo a colecistectomia (PERKINS, 2004; BEFELER, 2005; NORTHUP, 2005).

Embora o MELD seja capaz de prever a mortalidade em todas essas situações e antes do transplante hepático, não há consenso na literatura sobre o impacto do MELD na sobrevida após o transplante. Vários trabalhos apontam para uma maior mortalidade de acordo com o aumento do MELD (ONACA, 2003a; ONACA, 2003b; SAAB, 2003; JACOB, 2004; NARAYANAN, 2004; YAO, 2004; YOO, 2005; HABIB, 2006). Em contrapartida, há estudos em que essa associação não foi verificada (BROWN, 2002; HAYASHI, 2003; DESAI, 2004; CYWINSKI, 2011). Outros estudos comparam a mortalidade antes a após a implantação do MELD, mostrando poucas alterações na sobrevida do enxerto e do receptor (YOO, 2005; DUTKOWSKI, 2011).

2.2 BIÓPSIA HEPÁTICA PÓS-REPERFUSÃO E SEU EMPREGO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Com relação à biópsia pós-reperfusão, poucos estudos analisaram seu impacto na disfunção do enxerto e outras complicações pós-transplante.

Kakizoe et al. (1990) e Gaffey et al. (1997) demonstraram que a necrose e a presença de infiltrado neutrofílico são preditores de disfunção do enxerto. Outros estudos avaliaram as lesões hepáticas causadas pelo fenômeno da isquemia e reperfusão. Tão logo o fígado é removido do doador, ele experimenta um período de isquemia, o qual induz alterações intracelulares e extracelulares, tais como alterações de membrana, edema, sobrecarga de cálcio, acidose, oxidação, liberação de citocinas, apoptose e distúrbios na microcirculação (FENG, 2006).

Foi demonstrado que um tempo prolongado de isquemia fria esteve mais associado a danos aos sinusóides hepáticos (McKNEOWN, 1988; IKEDA, 1992), enquanto que a isquemia quente esteve mais associada a danos às células endoteliais (IKEDA, 1992).

Yu et al. (2004) englobam estas e outras alterações histológicas em uma definição mais ampla, a assim chamada injúria de preservação-reperfusão (IPR) e enfatizam que ela pode ser causada por qualquer injúria provocada ao fígado durante a sua captação, preservação e implante. Destacam ainda que a IPR é a principal causa de não-funcionamento primário do enxerto. De forma interessante, o autor relata que não há critérios de avaliação histológica consistentes para esta alteração específica.

Outros autores avaliaram o impacto da IPR sobre a incidência de complicações biliares (SANCHEZ-URDAZPAL, 1992; BUSQUETS, 2001; KUKAN, 2001). Foi verificado um aumento nos índices de estenose nos pacientes com IPR, em especial quando associado a um tempo de isquemia fria superior a 12 horas (BUSQUETS, 2001; KUKAN, 2001). Outra relação bem conhecida ocorre entre a injúria de preservação e o aumento na incidência de trombose da artéria hepática (MOR, 1993).

Poucos estudos, no entanto, analisaram a relação entre alterações histológicas pós-reperfusão e a ocorrência de complicações biliares. Busquets et al. (2001) descrevem um aumento da incidência de IPR relacionada à presença e

intensidade do infiltrado neutrofílico à biópsia, culminando com maior incidência de complicações biliares e de disfunção do enxerto.

Os mesmos autores verificaram que a presença de esteatose em grau moderado a severo aumenta os índices de disfunção e falência do enxerto, o que é corroborado por outros estudos (TODO, 1989; STRASBERG, 1994; SEIFALIAN, 1998; HAYASHI, 1999; YOONG, 1999).

No presente estudo, pretende-se avaliar o impacto do MELD registrado imediatamente antes do transplante hepático nos resultados pós-transplante, em termos de sobrevida, complicações biliares, vasculares, imunológicas e infecciosas, tempo de internação e disfunção do enxerto. Igualmente, buscou-se avaliar vários aspectos histológicos da biópsia hepática e sua relação com os desfechos clínicos supramencionados.

2.3 CARACTERIZAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES PÓS-TRANSPLANTE

2.3.1 Rejeição celular aguda

A rejeição aguda celular pode ser definida, de acordo com Vianna (2005, p. 1.592), como “uma deterioração na função do enxerto que pode ser vinculada a mecanismos celulares”. Mesmo com os avanços na terapia imunossupressora, a rejeição aguda ocorre em aproximadamente 60% dos pacientes e se associa a uma significativa morbidade (WIESNER, 1994). Apesar de não haver um padrão ouro para o diagnóstico, a interpretação da biópsia hepática é fundamental (DEMETRIS, 1991).

2.3.1.1 Rejeição precoce vs. rejeição tardia

Para fins de classificação, os pacientes estudados foram separados em três grupos, conforme a presença de rejeição e a sua ocorrência no tempo: ausente; precoce ou desenvolvendo-se até 6 meses após o transplante; e tardia ou desenvolvendo-se após o 6.^o mês de transplante.

Neste estudo, não foram considerados os pacientes com rejeição tardia, mas tão-somente aqueles que desenvolveram rejeição até os primeiros 6 meses após o transplante. Este fato parece estar mais relacionado à qualidade do enxerto do que à

terapia imunossupressora, a qual parece ter maior impacto na ocorrência de rejeição celular após este período (ABRAHAM, 1996). Reconhece-se, contudo, que este intervalo é meramente didático, visto que alterações da imunossupressão ou a falta dela podem influenciar a função do enxerto muito antes de 6 meses.

À análise, portanto, foram levados em consideração apenas os pacientes que desenvolveram rejeições precoces, sendo avaliada a relação destas com o MELD e a biópsia hepática.

2.3.1.2 Definição temporal e classificação dos episódios de rejeição

Foi registrada a data inicial e o tempo decorrido entre o transplante e o **primeiro episódio de rejeição**. Considerou-se como **resposta à pulsoterapia** quando houve melhora na gradação histológica da rejeição (de moderada a leve, p. ex.) ou quando houve melhora bioquímica (tendência à normalização das provas de função hepática) após pulsoterapia com corticóide. Contudo, em alguns casos, sobretudo naqueles associados à rejeição discreta, a pulsoterapia com corticóide não se fez necessária, sendo apenas aumentada a dose dos medicamentos ou alterado o regime imunossupressor.

Para fins de classificação, foram considerados **rejeição persistente** os casos em que não houve melhora no padrão histológico após biópsias sucessivas em intervalos de até 30 dias, mesmo após a realização de pulsoterapia ou otimização do esquema imunossupressor.

Foram considerados **rejeição simples** os casos de rejeição com resposta à pulsoterapia ou à otimização do esquema imunossupressor. Nos casos reincidentes, consideraram-se aqueles em que uma rejeição inicialmente caracterizada foi seguida de um novo episódio de rejeição confirmado histologicamente, em intensidade igual ou superior à inicial, em um intervalo de mais de 30 dias.

2.3.2 Infecção

As infecções bacterianas foram implicadas como uma importante causa de óbito, em geral ocorrendo no primeiro mês após o transplante hepático (GEORGE, 1991; BARKHOLT, 1993). Na população de pacientes estudados, registrou-se a infecção ocorrida desde o período de internação hospitalar até os dois primeiros

meses pós-transplante. Reconhece-se como fatores de risco para a ocorrência de infecções bacterianas os seguintes: tempo operatório prolongado, grande volume de transfusões, anastomose biliar em Y de Roux, reoperações e infecção por Citomegalovírus (VIANNA, 2005).

O estudo de Evans et al. (2003) comparou a mortalidade por peritonite bacteriana espontânea entre pacientes internados e não internados e identificou maior mortalidade nos pacientes com maior MELD. Lim et al. (2011), identificaram um maior risco de morte em pacientes cirróticos com sepse quando o escore MELD é superior a 17 pontos.

Contudo, poucos estudos até o momento pesquisaram o MELD como um possível fator relacionado ao desenvolvimento de infecção após o transplante. O escore MELD, por estratificar os pacientes com doença hepática mais grave, pode sugerir um mecanismo etiológico ligado exclusivamente ao receptor. Sabe-se que níveis mais elevados de bilirrubina sérica estão associados a uma maior mortalidade em várias condições clínicas, sendo o mesmo válido para pacientes com elevação dos níveis de creatinina. Questiona-se se o valor do MELD, agregando estes dois marcadores, poderia refletir um status imunológico, sugerindo que os pacientes com escores mais altos apresentam maior disfunção imunológica e menor capacidade reacional frente a eventos infecciosos.

Reconhece-se como sítios mais comuns de infecção o fígado e o trato biliar, a cavidade peritoneal, a corrente sanguínea e a ferida operatória (VIANNA, 2005).

A ocorrência de infecção no pós-transplante não depende apenas da presença de germes patogênicos no organismo, mas, igualmente, do status imunológico do paciente, ou seja, sua capacidade de reagir frente a estes patógenos. Tomando-se como premissa que este aspecto está relacionado ao receptor e a mecanismos imunológicos, avaliou-se o impacto da biópsia em prever os eventos infecciosos citados anteriormente: pneumonia, infecção intra-abdominal e sepse.

2.3.3 Disfunção do enxerto

Caracterizar a disfunção do enxerto e a falência primária é tarefa árdua, que encontra dificuldades não só no seu reconhecimento e discriminação, mas principalmente na sua definição teórica, a qual diverge entre autores e mesmo entre

centros de transplante no mundo (CHEN, 2007). Não bastasse isso, há várias terminologias, que muitas vezes, mas nem sempre, expressam o mesmo significado.

De acordo com Vianna (2005, p. 1.589), a falência primária do enxerto – ou não-funcionamento primário do enxerto (PNF) – pode ser definida como: “falência do enxerto que ocorre nos primeiros 90 dias após o transplante e que não pode ser claramente associada a fatores técnicos ou evidência histológica de rejeição.” Em geral, os pacientes apresentam-se com distúrbio grave da coagulação e sangramento significativo, com necessidade de suporte hemodinâmico e ventilatório, drogas vasoativas em altas doses e evolução desfavorável com disfunção renal e de múltiplos órgãos.

Contudo, os critérios propostos para adultos pela UNOS (2003) descrevem um período menor de tempo no qual a falência primária do enxerto pode desenvolver-se, associada a alterações laboratoriais mensuráveis, quais sejam:

- Tempo de evolução ≤ 10 dias;
- AST ≥ 5.000 U/L e mais um dos seguintes:
 - RNI ≥ 3.0 ;
 - Acidose ($\text{pH} \leq 7.3$ ou lactato $\geq 2\text{X}$ o normal).

Já os critérios específicos utilizados no Hospital Johns Hopkins (MANDAL, 2000) são: (1) elevação das transaminases (2) elevação do RNI apesar da infusão de plasma fresco congelado (3) mínima produção de bile (4) aumento dos níveis de uréia e creatinina (4) anastomoses vasculares patentes ao Ultrassom-Doppler.

É importante na definição do conceito afastar-se a trombose da artéria hepática e a trombose portal, bem como os quadros de rejeição celular, visto que todos eles podem mimetizar uma disfunção do enxerto reconhecidamente secundária e não primária.

No que tange à disfunção do enxerto (transitória, inicial, ou funcionamento retardado do enxerto, ou função inicial pobre do enxerto), há igualmente vários trabalhos na literatura, cada um com a sua classificação própria, sua terminologia e até mesmo escores de pontuação que procuram diferenciar formas leves de disfunção de formas mais severas. A tabela seguinte ilustra algumas das definições diagnósticas para a disfunção inicial do enxerto (IPF).

TABELA 1 – DEFINIÇÕES DIAGNÓSTICAS PARA DISFUNÇÃO DO ENXERTO

REFERÊNCIAS	DEFINIÇÕES
Ploeg et al. (1993)	AST>2.000 UI/L e TAP>16 segundos entre o segundo e o sétimo dia pós-transplante
Gonzalez et al. (1994)	Graduação inicial da disfunção do enxerto de acordo com o escore: Leve: 3 ou 4 Moderada: 5 ou 6 Severa: 7 a 9
Ardite et al. (1999)	ALT>2.500 UI/L até o terceiro dia pós-transplante
Chui et al. (2000)	AST ou ALT>2.500 UI/L nas primeiras 24 horas pós-transplante
Nanashima et al. (2002)	AST ou ALT>1.500 UI/L até o terceiro dia pós-transplante

No presente estudo, a avaliação da função do enxerto foi baseada em critérios de classificação fundamentados em exames laboratoriais e na evolução pós-operatória. Por tratar-se de avaliação retrospectiva, o PNF esteve associado aos casos de disfunção que evoluíram com óbito ou necessidade de retransplante.

Os demais casos de disfunção que não evoluíram para falência propriamente dita (entenda-se aqui a necessidade de retransplante ou óbito) foram classificados como IPF leve e grave de acordo com os seguintes achados:

- Disfunção Leve: elevação das aminotransferases (AST ou ALT) acima de 2.000 UI/L na primeira semana após transplante hepático.
- Disfunção Grave: elevação das aminotransferases (AST ou ALT) acima de 2.000 UI/L e elevação do RNI \geq 2,5 na primeira semana após o transplante hepático.

A classificação proposta aqui é na verdade utilizada para diferenciar dois grupos de pacientes. O primeiro grupo é o de pacientes com alterações transitórias induzidas pela IPR, evento universal no transplante hepático, cuja alteração principal é a elevação das aminotransferases, uma espécie de “hepatite de reperfusão”. O segundo grupo é formado pelos pacientes com alterações mais persistentes e disfunção maior do enxerto, implicando problemas na função de biossíntese hepática, culminando com menor produção de fatores de coagulação e, portanto, alargamento do TAP padronizado pelo valor de RNI.

No estudo, os pacientes com diagnóstico de PNF obedeceram os critérios UNOS. Todos os pacientes com PNF que tiveram os resultados de exames laboratoriais registrados apresentaram ambas as alterações bioquímicas (elevação das aminotransferases e alargamento do TAP). Nestes, a falência do enxerto pôde ser interpretada como o passo seguinte na caminhada da disfunção hepática, ou seja, a disfunção segue, evolutivamente, de leve à severa e de severa à falência primária.

Contudo, nem todos os pacientes com IPF evoluem para PNF. Foi observado que os pacientes com IPF grave apresentam uma chance maior de evolução para PNF, quando comparados aos pacientes com IPF leve e com os pacientes sem disfunção. Nestes últimos, a chance é virtualmente nula, uma vez que nenhum paciente sem disfunção apresentou falência do enxerto.

2.3.4 TEMPO DE INTERNAÇÃO

O tempo de internação é um importante marcador de morbidade imediata pós-transplante. Ele reflete não apenas uma maior incidência de complicações pós-transplante, como também um maior custo hospitalar. Assim, é relevante avaliá-lo e caracterizá-lo no contexto do MELD.

Alguns trabalhos na literatura (AXELROD, 2005; KOGURE, 2006; KOÇBIYIK, 2009) estudaram a relação do MELD com o tempo de internação e os custos financeiros do transplante, verificando um aumento dos gastos hospitalares e um aumento da permanência hospitalar e em UTI.

Neste estudo, o tempo de internação foi medido em dias inteiros e dicotomizado em tempo de internação em UTI e em tempo de internação hospitalar. Este último é definido como o tempo de internação em UTI somado ao tempo de internação na enfermaria, ou seja, o tempo que vai do transplante hepático (tempo zero) até o dia da alta.

Todos os pacientes submetidos a transplante foram encaminhados à UTI no período pós-operatório imediato e receberam transferência à enfermaria após alcançarem condições clínicas que o permitissem. Nesse aspecto, não houve um marcador único ou um escore que definisse o momento em que o paciente devesse receber transferência à enfermaria. Esta decisão foi baseada em critérios clínicos objetivos – i.e. exames laboratoriais e complementares – e em critérios subjetivos, de acordo com o julgamento da equipe médica.

Uma vez que o escore MELD é formado pela creatinina, uma variável laboratorial que isoladamente avalia a função renal, não é de surpreender que ele possa identificar pacientes em estado mais grave, com mais disfunções orgânicas e, portanto, propensos a permanecer internados por um tempo maior.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS

O projeto de pesquisa do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) no dia 03/09/2009, sob o registro CAAE: 0036.0.208.000-09, CEP: 1871.038/2009-2 e segue as diretrizes do Ministério da Saúde (cf. ANEXO).

3.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Este estudo é baseado na análise retrospectiva e prospectiva de todos os pacientes submetidos a transplante hepático cadavérico no período de 1996 a 2008 no Serviço de Transplante Hepático do HC-UFPR.

De todos os 417 transplantes realizados até 2008, 377 se deram no período de 1996 até 2008. Deste grupo, 219 pacientes foram selecionados e tiveram seu prontuário revisado preliminar e sistematicamente à procura de dados relacionados aos períodos pré-transplante, hospitalar e pós-transplante.

À admissão do paciente (receptor), foram avaliados os seguintes exames laboratoriais: TAP (RNI), bilirrubina total, creatinina, sódio, albumina e leucograma. Durante a internação, foram registrados o tempo e o tipo de internação (se em UTI ou enfermaria), a sobrevida do paciente e do enxerto (índice de retransplante) e a incidência de complicações, a saber: disfunção e falência enxerto, rejeição aguda, complicações vasculares no enxerto (trombose da artéria hepática, da veia porta e das veias hepáticas) e complicações biliares (fístula e estenose da anastomose). Foram registrados também o desenvolvimento de complicações infecciosas durante a internação e o tempo de isquemia do órgão implantado. O MELD no dia do transplante foi então avaliado e utilizado como escore preditor de eventos.

Na evolução pós-transplante, os pacientes tiveram avaliações laboratoriais sequenciais da função hepática. Ultrassom-Doppler de rotina foi realizado na primeira semana de pós-operatório e, em caso de não identificação de fluxo arterial hepático, os pacientes foram submetidos à arteriografia diagnóstica, a fim de confirmar ou afastar trombose da artéria hepática.

Após a alta hospitalar, os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente, tendo sido registrado, durante os primeiros 6 meses, a ocorrência de episódios de rejeição e a resposta à pulsoterapia, e, durante o primeiro ano, a ocorrência de complicações biliares, vasculares e também complicações maiores como retransplante e óbito.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios utilizados para exclusão do estudo foram:

- Pacientes pediátricos, com idade inferior a 18 anos e para os quais se utiliza atualmente o escore PELD em vez do MELD, totalizando 46 pacientes;
- Pacientes submetidos a Transplante Hepático Intervivos (THIV), os quais independem do MELD para serem transplantados, totalizando 43 pacientes;
- Pacientes submetidos a transplante de emergência e a retransplante, para os quais o escore MELD não é aplicável, totalizando 28 pacientes;
- Pacientes submetidos a transplante duplo de fígado e rim, os quais apresentam pontuação MELD elevada em virtude da doença renal e não propriamente em virtude da doença hepática, totalizando 6 pacientes;
- Pacientes submetidos a transplante com redução hepática, totalizando 2 casos;
- Pacientes submetidos a transplante hepático do tipo “dominó”, uma vez que recebem um órgão em condições ótimas de isquemia, totalizando 2 pacientes;
- E, finalmente, pacientes em que o prontuário não pode ser acessado ou aqueles em que o MELD ou a biópsia não puderam ser avaliados, totalizando 31 pacientes.

3.4 CÁLCULO DO MELD

O escore MELD é obtido por meio da fórmula logarítmica abaixo, em que são usados três parâmetros laboratoriais: bilirrubina sérica, creatinina e RNI:

$$MELD = (0,957 \times \text{Log}_e (\text{Creatinina mg/dL}) + 0,378 \times \text{Log}_e (\text{Bilirrubina mg/dL}) + 1,120 \times \text{Log}_e (\text{RNI}) + 0,643) \times 10$$

No cálculo do MELD, valores inferiores à unidade são considerados iguais a 1 (um), a fim de não haver resultado negativo, e o valor máximo admitido para o parâmetro creatinina é de 4 (quatro) pontos. Após o cálculo, o valor do MELD obtido é arredondado para o maior número inteiro, podendo variar de 6 a 40 pontos. Como regra geral, somente paciente com pontuação acima de 10 é elencado para transplante.

Os exames laboratoriais coletados à admissão hospitalar permitiram calcular o MELD imediatamente antes do transplante hepático, o assim denominado **MELD-Admissional**. Para a finalidade da pesquisa, este foi o escore utilizado e não aquele registrado quando da seleção do paciente para o transplante hepático junto à CET-PR. Possivelmente ele seja mais fidedigno para análise da condição do doente cirrótico no momento do transplante, por sofrer quase nenhuma variação temporal e refletir o escore imediatamente antes do transplante. Ele permite utilizar o MELD antes mesmo de sua real implantação.

Ao todo, 192 pacientes tiveram o registro do MELD-Admissional avaliado. Destes, apenas 49 foram transplantados após a implantação do MELD (era pós-MELD), fato que se deu somente em 2006, após a mudança na legislação brasileira que regia a alocação de órgãos para transplante hepático. Os outros 143 pacientes, apesar do registro, foram transplantados sem se utilizar do critério MELD (era pré-MELD). O cálculo foi utilizado também para análise comparativa na era pré-MELD e pós-MELD.

Conforme a legislação vigente (BRASIL, 2006), os pacientes em lista de espera para transplante hepático que se apresentam com indicadores de doença mais grave, os quais não são contemplados pelo MELD, recebem um acréscimo em seu escore. Ou seja, reconhece-se a falha do MELD em algumas situações em que a mortalidade não está atrelada aos três parâmetros laboratoriais que o compõem. É o caso dos pacientes com diagnóstico de hepatocarcinoma antes do transplante.

Como regra geral, tais pacientes têm o seu escore MELD pontuado como 20, e nessa situação específica o valor pode aumentar conforme o tempo de espera. Esse acréscimo na pontuação foi utilizado em todos os pacientes com o diagnóstico confirmado de hepatocarcinoma. Os critérios utilizados no serviço seguem aqueles propostos por Mazzaferro et al. (1996) sendo mais conhecidos como Critérios de Milão e adotados em grande parte dos centros de transplante do mundo.

Atualmente, estes critérios constam na Portaria 1.160 do Ministério da Saúde, que rege a distribuição de órgãos (BRASIL, 2006).

No estudo, assumiu-se o *modus operandi* atualmente utilizado no Serviço de Transplante do HC-UFPR, conferindo-se pontuação extra em razão do hepatocarcinoma, a qual se aplicou aos pacientes da era pré-MELD e pós-MELD. É reconhecido que os pacientes com hepatocarcinoma beneficiaram-se deste acréscimo. Como reportado por outros (FREITAS, 2007), os pacientes com hepatocarcinoma submetidos a transplante hepático apresentam cirrose em estágios mais iniciais, com predomínio de pacientes na classe A de Child-Pugh. O mesmo é observado para com o escore MELD (FREITAS, 2010), havendo predomínio dos pacientes com escores mais baixos entre os portadores de hepatocarcinoma desde período de implantação do MELD.

O acréscimo na pontuação foi utilizado para fins de equiparação entre os pacientes com hepatocarcinoma em ambos os períodos, uma vez que os pacientes da era pré-MELD não tiveram o mesmo benefício daqueles da era pós-MELD. Assim mesmo, nenhum dos pacientes com hepatocarcinoma apresentou MELD superior a 20 neste estudo.

3.5 AVALIAÇÃO DA BIÓPSIA HEPÁTICA

No período estudado, 164 pacientes foram submetidos à biópsia hepática após o implante do novo fígado e antes de iniciar-se o fechamento abdominal. Diga-se que este é um procedimento de rotina do Serviço de Transplante Hepático do HC-UFPR, realizado por meio de uma incisão cuneiforme na borda hepática, e ressecando-se um pequeno fragmento de parênquima subcapsular. O espécime é então acondicionado em solução de formol a 10% e embebido em parafina para preparo dos cortes, após os quais é realizada a fixação em hematoxilina-eosina.

A biópsia hepática pós-reperfusão permite avaliar várias situações impactantes para o sucesso do transplante a curto e médio prazos. Sua interpretação é feita habitualmente de forma descritiva, não se atentando a estratificar e a graduar, de forma objetiva, as alterações visualizadas.

No estudo, todas as biópsias hepáticas foram analisadas microscopicamente por um patologista sem conhecimento dos resultados pós-transplante, o qual avaliou e graduou as seguintes alterações:

- **Necrose:** ausente, leve, moderada e acentuada;
- **Esteatose Macrovesicular:** ausente, leve ou até 33%, moderada ou de 34 a 66%; acentuada ou acima de 66%;
- **Infiltrado Inflamatório Monomorfonuclear:** ausente, leve, moderado e acentuado;
- **Exsudato Neutrofílico:** ausente, leve, moderado e acentuado;
- **Fibrose:** ausente, pericelular, de veia centrolobular, portal (graus I, II, III e IV);
- **Alterações Hipóxicas (Isquêmicas):** ausente, leve, moderada e acentuada;
- **Outras Alterações:** achados eventualmente identificados e que podem estar associados a complicações, com destaque para a congestão, a hemorragia subcapsular e a colestase, entre outras.

A biópsia hepática, contudo, merece certas críticas: não se utilizou de corantes específicos, tanto para a gradação de esteatose como de fibrose, e, por tratar-se de uma porção de parênquima muito próxima da cápsula de Glisson, ela possivelmente superestima a quantidade de fibrose do espécime. Contudo, essa última alteração não ficou evidente no estudo, visto que houve apenas 34 casos em 164 (20,67%) em que a biópsia demonstrou algum grau de fibrose. Nos 130 casos restantes (79,33%) não foi identificada fibrose alguma. Isso, talvez, seja reflexo da seleção mais rigorosa dos enxertos para transplante em detrimento dos órgãos marginais, e não propriamente da má qualidade de análise da fibrose nas biópsias coradas com hematoxilina-eosina.

3.6 AGRUPAMENTO DOS PACIENTES E TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

O registro dos dados em planilha foi feito através do software Microsoft Office Excel versão 2007 para Windows 7. A análise estatística foi realizada com auxílio do programa R, versão 2.11.1, *Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0*.

Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com a pontuação do MELD, e esses grupos comparados entre si para os desfechos clínicos. Assim, foram obtidos quatro grupos de pacientes:

TABELA 2 - PACIENTES ESTRATIFICADOS PELO MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	PACIENTES
I. MELD: 6 – 15	86 (44,80%)
II. MELD: 16 – 20	80 (41,67%)
III. MELD: 21 – 25	17 (8,85%)
IV. MELD: 26 – 40	9 (4,68%)

O agrupamento dos pacientes em estratos de MELD foi feito com base nas características da população em estudo e nas características da classificação dos pacientes em lista. Uma vez que não houve um número suficientemente grande de pacientes, não se pretenderam subclassificações menores e os pacientes com MELD maior do que 25 foram agrupados em um único estrato.

Com relação à biópsia hepática pós-reperfusão, os pacientes foram classificados e agrupados conforme os resultados para cada um dos parâmetros a seguir:

TABELA 3 – ESTRATIFICAÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS HISTOLÓGICAS DA BIÓPSIA HEPÁTICA PÓS-REPERFUSÃO

VARIÁVEIS HISTOLÓGICAS	PACIENTES
<u>ALTERAÇÕES HIPÓXICAS (ISQUÊMICAS)</u>	
Sem alterações	0
Alterações leves	117
Alterações moderadas	47
Alterações acentuadas	0
<u>CONGESTÃO HEPÁTICA</u>	
Congestão ausente	155
Congestão presente	9
<u>ESTEATOSE HEPÁTICA</u>	
Sem alterações	86
Esteatose leve (0 a 33%)	71
Esteatose moderada (34 a 66%)	7
Esteatose acentuada (67 a 100%)	0
<u>EXSUDATO NEUTROFÍLICO</u>	
Sem alterações	1
Alterações leves	127
Alterações moderadas	35
Alterações acentuadas	1
<u>FIBROSE HEPÁTICA</u>	
Sem alterações	130
Fibrose portal	31
Fibrose portal e perivenular central	3
Demais alterações fibróticas	0
<u>INFILTRADO MONOMORFONUCLEAR</u>	
Sem alterações	128
Infiltrado leve	33
Infiltrado moderado	3
Infiltrado acentuado	0
<u>NECROSE CELULAR HEPÁTICA</u>	
Sem alterações	103
Necrose leve	48
Necrose moderada	13
Necrose acentuada	0

Utilizou-se o teste de Qui-Quadrado para análise das variáveis binomiais e o teste de Kruskal-Wallis para análise das variáveis multinomiais. As variáveis foram equiparadas em termos de razão de frequências e adotou-se o nível de significância estatística de 5% ($P \leq 0,05$).

Ainda, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman para pesquisa da existência de correlação positiva ou negativa entre os parâmetros pesquisados (MELD e biópsia) e os desfechos relacionados à rejeição. Igualmente, buscou-se correlacionar os parâmetros da biópsia uns com os outros à procura de possíveis associações entre as alterações encontradas. Contudo, não se obteve correlação importante e, para fins de análise, foram avaliados cada um dos parâmetros da biópsia como variáveis independentes entre si.

Para os dados relacionados à sobrevida, utilizou-se o método de Kaplan-Meier e foram traçadas curvas de sobrevida, sendo utilizado o retransplante como valor censurado na análise.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E POPULACIONAIS

Dos 219 pacientes incluídos no estudo, a idade média dos pacientes foi de $46,52 \pm 12,22$ anos, variando de 18 a 70 anos, sendo 144 homens (65,75%) e 75 mulheres (34,25%).

Dentre as doenças que levaram ao transplante hepático, a hepatite C foi a infecção viral mais comum e a principal causa de indicação de transplante. Ao todo, 80 pacientes tiveram o diagnóstico da doença (36,53%). Igualmente, foi a doença que mais se associou ao hepatocarcinoma neste estudo: ao todo, 19 pacientes, sendo que 3 tiveram o diagnóstico incidental ao explante.

Em segundo lugar destacou-se a cirrose alcoólica, acometendo 50 pacientes (22,83%). Destes, 5 tiveram associação com hepatite C, 2 com hepatite B e 5 com hepatocarcinoma (2 com diagnóstico incidental ao explante).

A hepatite B esteve presente em 29 pacientes (13,24%), associando-se à co-infecção com a hepatite C em 2 pacientes e à hepatite delta em um paciente, à cirrose alcoólica em 2 pacientes e ao hepatocarcinoma em 5 pacientes.

As doenças colestáticas foram responsáveis por 23 casos de indicação para transplante hepático (10,50%), com 11 casos de cirrose biliar primária, 3 casos de cirrose biliar secundária e 9 casos de colangite esclerosante primária.

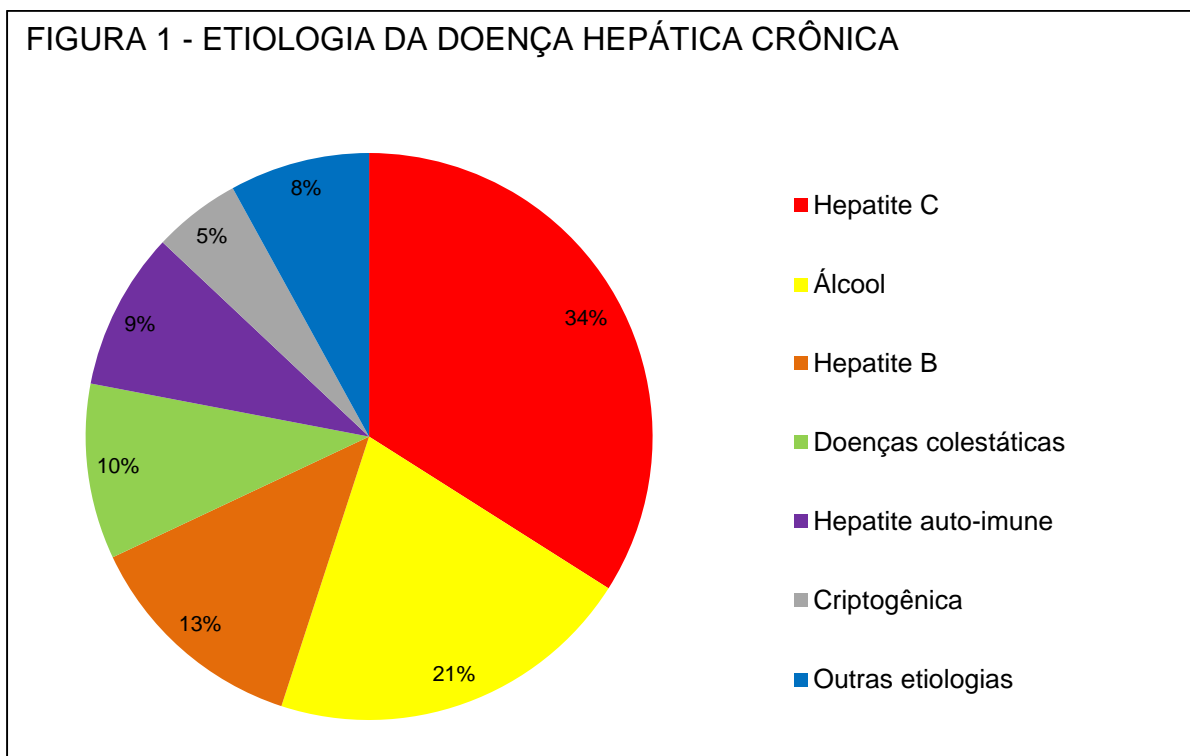
O hepatocarcinoma foi indicação de transplante em 24 pacientes (10,96%). Contudo, 5 pacientes tiveram o diagnóstico incidental por ocasião do explante hepático, totalizando 29 pacientes com a doença.

Outras indicações de transplante hepático em ordem decrescente de incidência foram:

- Hepatite auto-imune: 20 pacientes, sendo um paciente com forma mista de cirrose biliar primária, um com colangite esclerosante primária associada e um com hepatite C;
- Cirrose criptogênica: 11 pacientes;
- Amiloidose: 4 pacientes;
- Síndrome de Budd-Chiari: 4 pacientes (um paciente, com diagnóstico de deficiência de proteína C e S da coagulação);

- Hemocromatose: 3 pacientes;
- Doença de Wilson: 2 pacientes;
- Deficiência de alfa-1-antitripsina: um paciente;
- Adenoma hepático: um paciente (com o diagnóstico de hepatocarcinoma ao explante);
- Esteato-hepatite não-alcoólica (NASH): um paciente;
- Fibrose hepática congênita: um paciente.

A figura a seguir ilustra as principais etiologias ligadas à doença hepática crônica.



NOTA: Entre as outras etiologias descritas são citadas: amiloidose, síndrome de Budd-Chiari, hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina, adenoma hepático, esteato-hepatite não-alcoólica (NASH) e fibrose hepática congênita.

4.2 MELD E IMPACTO NOS RESULTADOS PÓS-TRANSPLANTE

4.2.1 MELD e impacto na mortalidade

Dos 192 pacientes avaliados com MELD-Admissional, o escore foi em média de $16,53 \pm 5,05$, variando de 6 a 40.

Com relação à mortalidade pós-transplante, houve diferença significativa entre os grupos, verificando-se aumento da mesma após 1, 3, 6 e 12 meses de transplante de acordo com o aumento do MELD.

No primeiro mês, o número de óbitos foi de 35, com mortalidade média do grupo de 18,23%. As principais causas de óbito foram: PNF (19 pacientes), a sepse (9 pacientes), as complicações respiratórias (4 pacientes), cardíacas (2 pacientes) e a disfunção do enxerto após episódio de rejeição (1 paciente). A tabela abaixo estratifica a mortalidade destes pacientes conforme o MELD.

TABELA 4 – MORTALIDADE DURANTE O PRIMEIRO MÊS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSÃO

GRUPOS	PACIENTES	ÓBITOS	MORTALIDADE
MELD 6-15	86	14	16,28%
MELD 16-20	80	14	17,50%
MELD 21-25	17	4	23,53%
MELD 26-40	9	3	33,33%
TOTAL	192	35	18,23%
X ²			15,42
P			0,00148

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

De acordo com os dados acima, a mortalidade foi maior nos pacientes do grupo IV (MELD>25), com valor de P=0,00148 conforme o teste de Qui-Quadrado, sendo este considerado um valor estatisticamente significativo.

No terceiro mês pós-transplante, a mortalidade média do grupo foi de 21,35% (41 óbitos), com aumento em relação ao primeiro mês devido à maior incidência de complicações infecciosas e de ocorrência de sepse nesta população (5 casos) e um caso de disfunção tardia do enxerto por trombose portal. A tabela a seguir estratifica a mortalidade destes pacientes conforme o MELD.

TABELA 5 – MORTALIDADE DURANTE O TERCEIRO MÊS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	PACIENTES	ÓBITOS	MORTALIDADE
MELD 6-15	86	15	17,45%
MELD 16-20	80	18	22,50%
MELD 21-25	17	4	23,53%
MELD 26-40	9	4	44,44%
TOTAL	192	41	21,35%
χ^2			30,45
P			<0,00001

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

De acordo com os dados acima, a mortalidade foi maior nos pacientes do grupo IV (MELD>25), com valor de $P < 0,00001$ conforme o teste de Qui-Quadrado, sendo este considerado um valor estatisticamente significativo.

No sexto mês pós-transplante, a mortalidade média do grupo foi de 22,92% (44 óbitos). Houve um caso de pneumonia por Citomegalovírus, um caso de colangite séptica fulminante e um caso de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) associada à disfunção tardia do enxerto. A tabela abaixo estratifica a mortalidade destes pacientes.

TABELA 6 – MORTALIDADE DURANTE O SEXTO MÊS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	PACIENTES	ÓBITOS	MORTALIDADE
MELD 6-15	86	16	18,60%
MELD 16-20	80	19	23,75%
MELD 21-25	17	5	29,41%
MELD 26-40	9	4	44,44%
TOTAL	192	44	22,91%
χ^2			24,73
P			0,00001

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

De acordo com os dados acima, a mortalidade foi maior nos pacientes do grupo IV (MELD>25), com valor de $P = 0,00001$ conforme o teste de Qui-Quadrado, sendo este considerado um valor estatisticamente significativo.

Após um ano de transplante hepático, o número de óbitos foi de 49, com mortalidade média de 25,52%. Houve 3 casos de sepse (um associado à fístula biliar), um caso de trombose portal e disfunção do enxerto e um caso de neoplasia disseminada de origem adenocarcinomatosa sem foco definido.

Para o primeiro ano pós-transplante, verificou-se a seguinte mortalidade:

TABELA 7 – MORTALIDADE DURANTE O PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

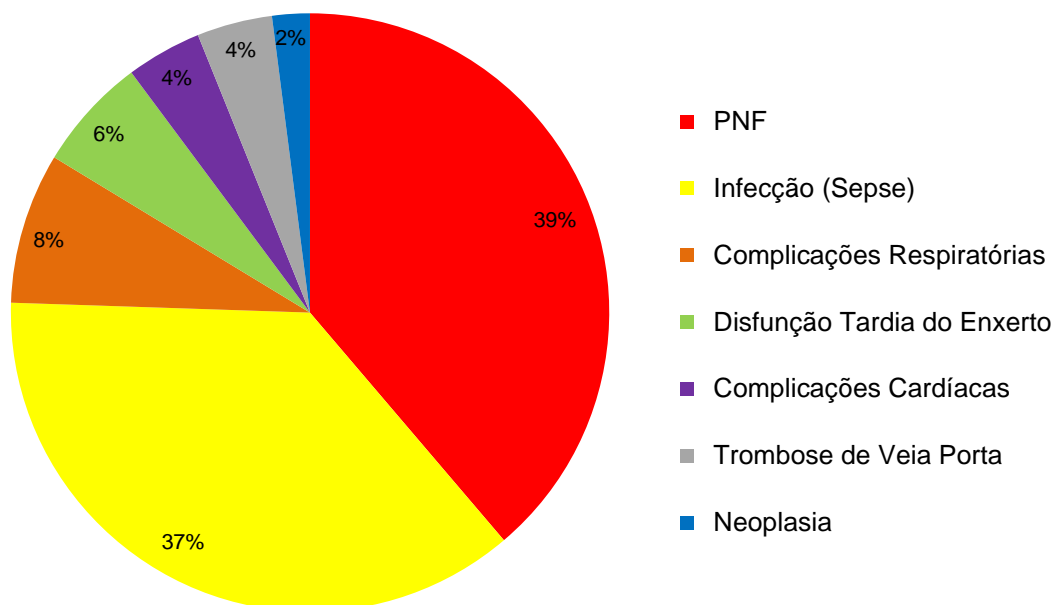
GRUPOS	PACIENTES	ÓBITOS	MORTALIDADE
MELD 6-15	86	18	20,93%
MELD 16-20	80	21	26,25%
MELD 21-25	17	6	35,29%
MELD 26-40	9	4	44,44%
TOTAL	192	49	25,52%
χ^2			19,42
P			0,00022

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, *Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0*.

Neste estudo, a mortalidade foi significativamente maior nos pacientes com MELD>25, com valor de $P=0,00022$ conforme o teste de Qui-Quadrado.

A figura que segue ilustra as principais causas de óbito durante o primeiro ano pós-transplante hepático.

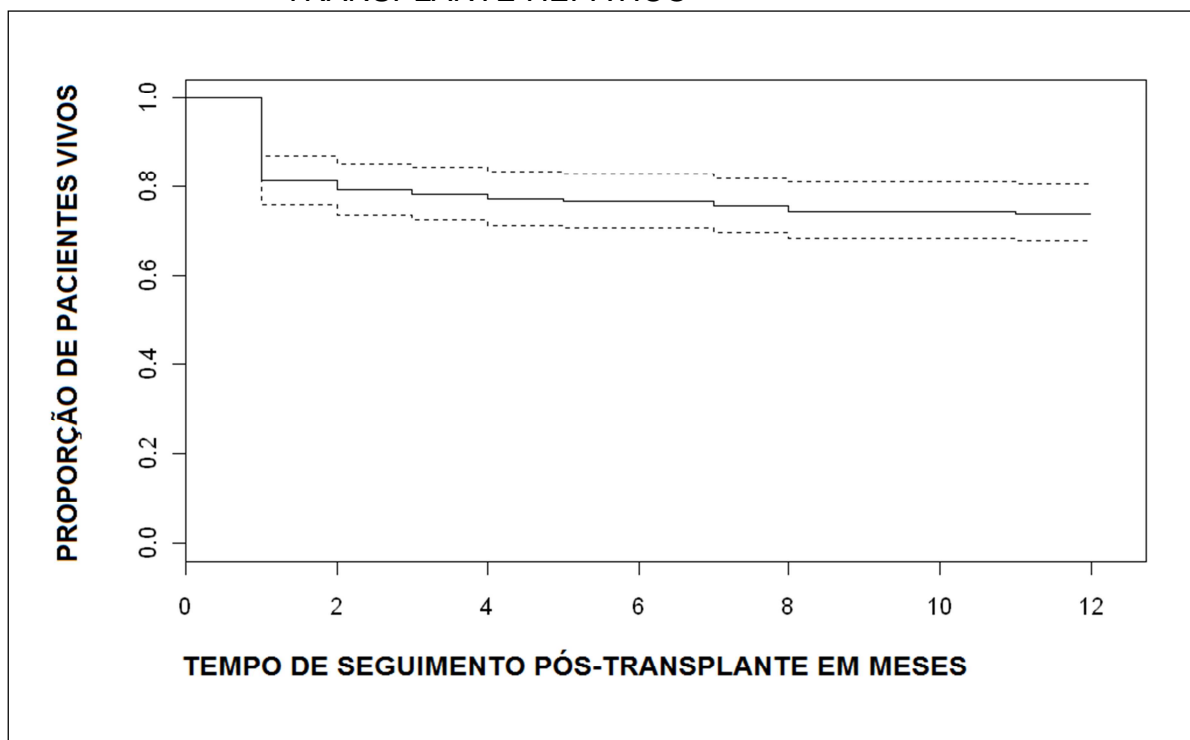
FIGURA 2 - CAUSAS DE ÓBITO DURANTE O PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO



NOTA: Dentre as causas infecciosas, destacam-se os casos de pneumonia, a infecção de cateter central, as complicações biliares (fístula e colangite), meningite e doenças oportunistas como a citomegalovirose. Dentre os casos de disfunção tardia do enxerto, houve apenas um caso relacionado à rejeição.

Através do método de Kaplan-Meier, obteve-se a probabilidade de sobrevida no primeiro ano pós-transplante. Utilizando-se o retransplante como valor de censura na análise, obteve-se a curva de sobrevida em gráfico, conforme ilustra o gráfico seguinte.

GRÁFICO 1 – PROBABILIDADE DE SOBREVIVÊNCIA NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO

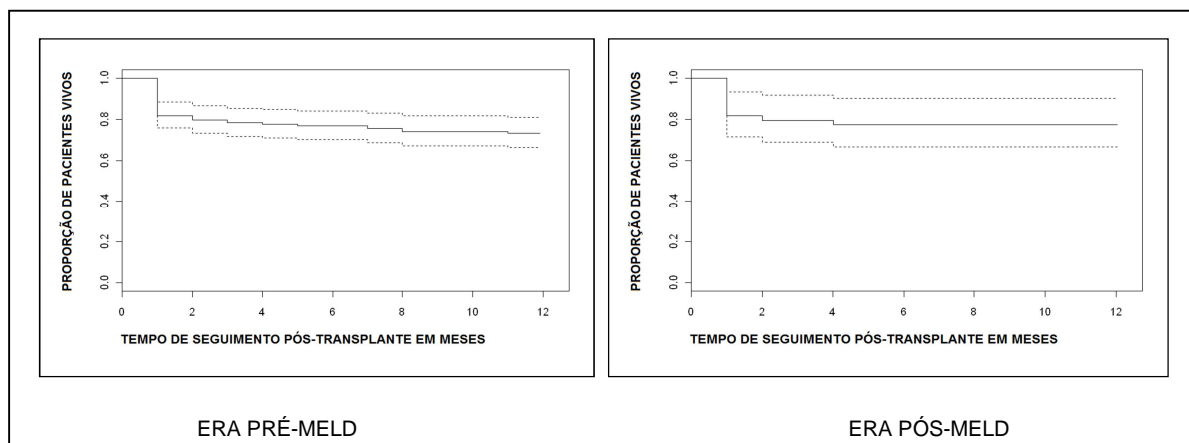


FONTE: Gráfico obtido com auxílio do programa R, versão 2.11.1, *Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3- 900051-07-0*.

NOTA: Análise pelo método de Kaplan-Meier. A linha sólida corresponde à sobrevivência verificada e as linhas pontilhadas correspondem ao desvio padrão.

Nos pacientes submetidos a transplante na era pré-MELD, o escore MELD-Admissional foi em média de $16,21 \pm 5,04$, variando de 6 a 35 pontos. Na era pós-MELD, após 2006, o escore médio foi $17,49 \pm 4,99$ variando de 9 a 40, não havendo diferença estatística. O gráfico a seguir ilustra a sobrevivência dos pacientes submetidos a transplante hepático antes e após a implantação do MELD.

GRÁFICO 2 – PROBABILIDADE DE SOBREVIDA NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO: ERAS PRÉ-MELD E PÓS-MELD



FONTE: Gráficos obtidos com auxílio do programa R, versão 2.11.1, *Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0*.

NOTA: Análise pelo método de Kaplan-Meier. A linha sólida corresponde à sobrevivência verificada e as linhas pontilhadas correspondem ao desvio padrão.

Nesse estudo, as curvas de sobrevivência obtidas foram semelhantes nos períodos pré-MELD e pós-MELD, indicando uma população de pacientes transplantados semelhante nesses períodos. Contudo, os pacientes com escore MELD mais elevado apresentaram maior mortalidade, em especial aqueles com escore acima de 25 pontos. Com a mudança ocorrida com a implantação do MELD, ou seja, priorizar o transplante para indivíduos com formas mais graves de doença hepática, não houve aumento na mortalidade pós-transplante, visto que as populações das eras pré-MELD e pós-MELD apresentaram escores muito semelhantes nesse estudo.

4.2.2 MELD e impacto na rejeição celular

Dos 219 pacientes do estudo, 121 (55,25%) não apresentaram rejeição celular aguda nos primeiros 6 meses após o transplante e 98 (44,75%) apresentaram pelo menos um episódio de rejeição.

Em termos clínicos, 93 dos 98 pacientes (94,90%) apresentaram diagnóstico histológico da rejeição e apenas 5 (5,15%) não tiveram a histologia pesquisada, sendo nestes casos o diagnóstico estabelecido por elevações nas enzimas hepáticas sem outra causa identificável e o confirmado após a resposta à pulsoterapia com corticóide.

Ao todo, dos 219 pacientes em estudo, houve 97 pacientes que apresentaram rejeição nos primeiros 6 meses de transplante, com uma incidência de 44,29%. Destes, 88 apresentaram rejeição simples (pelo menos 1 episódio) e 17 apresentaram rejeição persistente (pelo menos 1 episódio).

Todavia, o número total de rejeições simples registradas nos primeiros 6 meses foi de 97, com alguns pacientes desenvolvendo 2 episódios de rejeição. O número de rejeições persistentes foi de 19, com 1 paciente apresentando 3 episódios.

Dos 192 pacientes em que o escore MELD-Admissional foi registrado, 86 pacientes (44,80%) apresentaram pelo menos 1 episódio de rejeição, sendo o diagnóstico estabelecido por biópsia em 81 pacientes (94,18%) e presumido em apenas 5 pacientes (5,82%). Quando analisados pelo teste de Qui-Quadrado, verificou-se uma tendência para maior ocorrência de rejeição nos pacientes com MELD-Admissional mais baixo, porém sem significância estatística ($P=0,05655$), como mostra a tabela seguinte.

TABELA 8 – OCORRÊNCIA DE REJEIÇÃO NOS PRIMEIROS 6 MESES PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	PACIENTES	REJEIÇÃO	INCIDÊNCIA
MELD 6-15	86	43	50,00%
MELD 16-20	80	32	40,00%
MELD 21-25	17	8	47,05%
MELD 26-40	9	3	33,33%
TOTAL	192	86	44,79%
χ^2			7,53
P			0,05655

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

Quando analisados com base no teste de Kruskal-Wallis para variáveis multinomiais, não foi encontrada associação entre o escore MELD e o número de episódios de rejeição celular aguda ($P=0,66$). O mesmo foi verificado quando se desdobraram os episódios de rejeição celular aguda em episódios simples ($P=0,83$) ou persistentes ($P=0,73$). A tabela abaixo demonstra estes achados.

TABELA 9 – PADRÃO DAS REJEIÇÕES OCORRIDAS NOS PRIMEIROS 6 MESES PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	REJEIÇÕES SIMPLES	REJEIÇÕES PERSISTENTES
MELD 6-15	40	8
MELD 16-20	34	7
MELD 21-25	7	2
MELD 26-40	3	0
TOTAL	84	17
Kruskal-Wallis	0,85	1,24
P	0,83	0,73

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, *Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0*.

NOTA: O número total de rejeições é o somatório de cada episódio de rejeição apresentado por cada um dos pacientes nos primeiros 6 meses pós-transplante. Como alguns pacientes apresentaram mais de 1 episódio, o número total de rejeições é superior ao número de pacientes com rejeição.

4.2.3 MELD e complicações biliares

Na população estudada, 18 pacientes apresentaram fístula biliar e 27 pacientes apresentaram estenose biliar. Sete pacientes apresentaram ambas complicações. As fístulas biliares foram diagnosticadas com média de 21,75 dias e as estenoses com média de 138,48 dias. A incidência global de complicações biliares foi de 17,35% nesse estudo, somando-se os casos de fístula e estenose.

Quando os pacientes foram estratificados pelo MELD-Admissional, houve diferenças significativas na incidência destas complicações.

Dos 192 pacientes com escore MELD-Admissional avaliável, 16 pacientes apresentaram fístula, em média desenvolvendo-se com 18,86 dias de transplante. Vinte e quatro pacientes apresentaram estenose, desenvolvendo-se em média com 146,62 dias de transplante. Cinco pacientes apresentaram ambas as complicações. Neste grupo de 192 pacientes, a incidência de complicações biliares foi de 13,02%.

Com relação à fístula, houve uma menor incidência desta complicação nos pacientes do grupo IV (MELD>25) quando comparados aos pacientes dos outros grupos, com valor de $P=0,00004$ sendo considerado estatisticamente significativo, porém com análise comprometida pelo pequeno número de pacientes em alguns subgrupos. A tabela seguinte ilustra estes achados:

TABELA 10 – OCORRÊNCIA DE FÍSTULA BILIAR NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	PACIENTES	FÍSTULA	INCIDÊNCIA
MELD 6-15	86	9	10,46%
MELD 16-20	80	5	6,25%
MELD 21-25	17	2	11,76%
MELD 26-40	9	0	0%
TOTAL	192	16	8,33%
X ²			22,71
P			0,00004

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

Com relação à estenose, houve uma maior incidência desta complicação nos pacientes do grupo IV (MELD>25) com valor de $P < 0,00001$ sendo considerado estatisticamente significativo.

TABELA 11 – OCORRÊNCIA DE ESTENOSE BILIAR NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	PACIENTES	ESTENOSE	INCIDÊNCIA
MELD 6-15	86	14	16,27%
MELD 16-20	80	8	10,00%
MELD 21-25	17	0	0%
MELD 26-40	9	2	22,22%
TOTAL	192	24	12,50%
X ²			42,87
P			<0,00001

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

É digno de nota o fato de a ocorrência de fístula biliar estar intimamente associada à maior ocorrência de estenose biliar. Neste estudo, o índice de estenose nos pacientes com fístula foi de 38,89%. Nos pacientes que não apresentaram fístula, a ocorrência foi de 9,95%, um valor quase quatro vezes menor.

Os achados que relacionam o MELD às complicações biliares foram afetados pelo pequeno número de pacientes no grupo com MELD 26-40. Outro viés diz respeito à mortalidade. Os pacientes com maior MELD apresentaram maior

mortalidade, e, com isso, não houve tempo suficiente para o desenvolvimento de estenose biliar, sem que isso signifique propriamente uma menor incidência desta.

4.2.4 MELD e complicações vasculares

Neste estudo, duas complicações vasculares foram pesquisadas no primeiro ano pós-transplante: a trombose da artéria hepática (TAH) e a trombose da veia porta (TVP). Dos 219 pacientes avaliados, houve 18 casos de TAH (8,22%) e 6 casos de TVP (2,74%). Dos pacientes com TAH, sete pacientes tiveram o diagnóstico na primeira semana e o restante tardiamente, sendo em média de 53,39 dias. Nos casos de TVP, quatro tiveram o diagnóstico na primeira semana e dois no primeiro mês, sendo em média de 8,33 dias. Todos os casos de TVP tiveram o diagnóstico através do Ultrassom-Doppler. Os casos de TAH necessitaram de confirmação com estudo angiográfico.

Dos 192 pacientes com o MELD-Admissional registrado, houve 14 pacientes com TAH, sendo 4 diagnosticados na primeira semana pós-transplante e os demais tardiamente. Ao todo, 6 pacientes foram submetidos à retransplante e um foi submetido à trombectomia e reanastomose. Os demais foram tratados por angioplastia hepática percutânea ou conduta expectante quando assintomáticos. A incidência de complicações biliares nestes pacientes foi de 42,86%.

Quando estratificados os pacientes de acordo com o MELD-Admissional, verificou-se uma diminuição na ocorrência de TAH nos pacientes com escore MELD acima de 25 (grupo IV), com significância estatística, porém a análise é prejudicada pela incidência nula e pelo pequeno número de pacientes no grupo do MELD 26-40. A tabela abaixo demonstra estes achados.

TABELA 12 – OCORRÊNCIA DE TROMBOSE DA ARTÉRIA HEPÁTICA NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	PACIENTES	TROMBOSE	INCIDÊNCIA
MELD 6-15	86	7	8,13%
MELD 16-20	80	6	7,50%
MELD 21-25	17	1	5,88%
MELD 26-40	9	0	0%
TOTAL	192	14	7,29%
χ^2			14,74
P			0,00205

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

Nos pacientes analisados do grupo IV, devido ao pequeno número de indivíduos e ao fato de não ocorrer nenhum caso de TAH, a conclusão sobre essa complicação é questionável. Não fosse esse grupo em particular, a incidência seria semelhante entre os grupos.

Com relação à TVP, verificou-se um aumento na incidência desta complicação com o aumento do MELD-Admissional. Por ser e por ter sido uma complicação de baixa incidência após o transplante hepático, a sua interpretação pode ser afetada pelo número pequeno de indivíduos avaliados e de indivíduos com a complicação. Contudo, dos 192 pacientes estudados, a correlação entre esta complicação e o MELD foi positiva, com valor de $P=0,00047$ sendo considerado estatisticamente significativo. A tabela seguinte demonstra estes achados.

TABELA 13 – OCORRÊNCIA DE TROMBOSE DA VEIA PORTA NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	PACIENTES	TROMBOSE	INCIDÊNCIA
MELD 6-15	86	2	2,32%
MELD 16-20	80	2	2,50%
MELD 21-25	17	1	5,88%
MELD 26-40	9	1	11,11%
TOTAL	192	14	3,12%
χ^2			17,84
P			0,00047

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

4.2.5 MELD e infecção

No presente estudo, foram identificados três sítios principais de infecção no período pós-operatório precoce (2 primeiros meses). São eles: pneumonia, infecção intra-abdominal (abscesso, peritonite, bilioma) e sepse.

Dos 219 pacientes avaliados, 58 (26,48%) apresentaram infecção em pelo menos um dos sítios pesquisados. Os 192 pacientes com MELD-Admissional registrado foram estratificados e comparados quanto à incidência de complicações infecciosas isoladas e combinadas.

A pneumonia foi uma complicação infecciosa frequente neste grupo de pacientes, com incidência 15,10% nos primeiros dois meses. A tabela a seguir demonstra a incidência estratificada de acordo com o MELD.

TABELA 14 – OCORRÊNCIA DE PNEUMONIA NOS DOIS MESES INICIAIS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	PACIENTES	PNEUMONIA	INCIDÊNCIA
MELD 6-15	86	7	8,13%
MELD 16-20	80	18	22,50%
MELD 21-25	17	1	5,88%
MELD 26-40	9	3	33,33%
TOTAL	192	29	15,10%
χ^2			54,78
P			<0,00001

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

Conforme ilustra a tabela, os pacientes do grupo II e IV apresentaram índices significativamente maiores de pneumonia em relação aos grupos II e III, que apresentaram índices semelhantes. Contudo, não houve diferença estatística entre o grupo II e o grupo IV, apesar da maior frequência relativa de pneumonia no grupo IV. Possivelmente este achado se deve ao pequeno número de pacientes do estudo.

A infecção intra-abdominal, caracterizada por abscesso, bilioma ou peritonite, esteve presente em 9,37% dos pacientes. A tabela seguinte estratifica os pacientes para esta complicação.

TABELA 15 – OCORRÊNCIA DE INFECÇÃO INTRA-ABDOMINAL NOS DOIS MESES INICIAIS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	PACIENTES	INFECÇÃO INTRA-ABDOMINAL	INCIDÊNCIA
MELD 6-15	86	9	10,46%
MELD 16-20	80	5	6,25%
MELD 21-25	17	3	17,64%
MELD 26-40	9	1	11,11%
TOTAL	192	18	9,37%
χ^2			11,23
P			0,01053

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

Conforme ilustra a tabela, os pacientes do grupo III apresentaram maior incidência de infecção intra-abdominal, seguidos pelos pacientes dos grupos IV e I, porém sem diferença estatística entre si. Os pacientes do grupo II apresentaram o menor índice desta complicação, com diferença estatística em relação ao grupo III, porém sem diferença em relação aos grupos IV e I. Possivelmente este achado se deve ao pequeno número de pacientes do estudo. Igualmente, é devido ao maior número de fístulas biliares observado nos pacientes do grupo I (Tabela 10), sendo esta a principal etiologia para o desenvolvimento desta complicação.

Nos primeiros 2 meses pós-transplante, os quadros de infecção que evoluíram com instabilidade hemodinâmica e/ou disfunção orgânica (sepse) tiveram incidência de 11,46% nos pacientes estudados. Dos 22 pacientes septicêmicos, o germe responsável foi isolado em cultura em 15 pacientes e outros dois pacientes tiveram o diagnóstico sugestivo por meio de exames complementares. A tabela a seguir ilustra os principais patógenos encontrados.

TABELA 16 – PRINCIPAIS PATÓGENOS ISOLADOS NOS PACIENTES COM SEPSE NOS DOIS MESES INICIAIS PÓS-TRANSPLANTE

PATÓGENO	PACIENTES	FONTES IDENTIFICADAS	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	9	Hemocultura	5
		Ferida Operatória	3
		Cateter Central	2
		Escarro	1
		Líquido peritoneal	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	Hemocultura	2
		Cateter Central	1
		Escarro	1
		Líquido Peritoneal	1
<i>Enterobacter sp.</i>	1	Hemocultura	1
		Ferida Operatória	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	Líquido Peritoneal	1
<i>Clostridium difficile</i>	1	Fezes	1

NOTA: Alguns pacientes apresentaram infecção concomitante por 2 ou 3 germes e, em alguns casos, o mesmo germe foi identificado em mais de uma fonte. A sepse associada ao *S. aureus* MRSA teve mortalidade de 55,55% nos dois primeiros meses pós-transplante. Os casos associados ao *Acinetobacter* carregaram altos índices de mortalidade (80%) nesse período.

De todas as complicações infecciosas ocorridas nos primeiros dois meses pós-transplante, a sepse foi a que apresentou a maior letalidade, levando a óbito 59,09% dos pacientes acometidos. A tabela a seguir estratifica a ocorrência de sepse de acordo com o MELD-Admissional.

TABELA 17 – OCORRÊNCIA DE SEPSE NOS DOIS MESES INICIAIS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	PACIENTES	SEPSE	INCIDÊNCIA
MELD 6-15	86	9	10,46%
MELD 16-20	80	9	11,25%
MELD 21-25	17	1	5,88%
MELD 26-40	9	3	33,33%
TOTAL	192	22	11,45%
X ²			57,18
P			<0,00001

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

De acordo com a tabela, os pacientes do grupo IV (MELD>25) apresentaram maior incidência de sepse quando comparados aos outros três grupos, os quais apresentaram índices semelhantes. Este dado foi considerado estatisticamente significativo, com valor de $P < 0,00001$.

Quando agregados todos os pacientes com pelo menos uma das formas de infecção e estratificados de acordo com o MELD-Admissional, verificou-se que os pacientes com escore maior do que 25 pontos apresentaram os maiores índices de infecção global, conforme apontado na tabela abaixo:

TABELA 18 – OCORRÊNCIA DE INFECÇÃO (SEPSE E/OU PNEUMONIA E/OU INFECÇÃO INTRA-ABDOMINAL) NOS DOIS MESES INICIAIS PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	PACIENTES	INFECÇÃO	INCIDÊNCIA
MELD 6-15	86	17	19,76%
MELD 16-20	80	24	30%
MELD 21-25	17	4	23,52%
MELD 26-40	9	4	44,44%
TOTAL	192	49	25,52%
X ²			23,08
P			0,00003

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

Este dado foi considerado estatisticamente significativo ($P=0,00003$), confirmando o MELD-Admissional como um preditor independente de eventos infecciosos nos primeiros dois meses pós-transplante hepático.

Em suma, o grupo com MELD>25 apresentou a maior incidência de complicações infecciosas neste estudo caracterizadas isolada ou mutuamente.

4.2.6 MELD e sua relação com disfunção e falência primária do enxerto

No estudo realizado, dos 219 pacientes avaliados, 22 apresentaram PNF, uma incidência de 10,05%. Para os pacientes com IPF leve, o risco de evolução para falência do enxerto foi de 22,00%; para os pacientes com IPF grave, este risco foi de 40,00%.

Dos 192 pacientes com MELD-Admissional avaliado, 20 apresentaram PNF, com uma incidência de 10,42%. Dos 89 pacientes com IPF leve, 22,47% evoluíram para PNF, enquanto que, dos 49 pacientes com IPF grave, 40,81% evoluíram para PNF.

Após a estratificação destes pacientes de acordo com o MELD, não foram identificadas diferenças nos índices de PNF, conforme ilustra a tabela abaixo.

TABELA 19 – OCORRÊNCIA DE FALÊNCIA PRIMÁRIA DO ENXERTO DE ACORDO COM O MELD-ADMISSÃO

GRUPOS	PACIENTES	FALÊNCIA DO ENXERTO	INCIDÊNCIA
MELD 6-15	86	7	8,13%
MELD 16-20	80	10	12,5%
MELD 21-25	17	2	11,76%
MELD 26-40	9	1	11,11%
TOTAL	192	20	10.41%
χ^2			1,93
P			0,58575

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

Ao se analisar os pacientes pelo teste de Kruskal-Wallis, considerou-se a função hepática como uma variável multinomial, cujos possíveis valores, ordenados gradativamente, compreendem: função normal do enxerto, disfunção leve, disfunção grave e a falência primária do enxerto. Igualmente, não foi observado impacto do MELD sobre a função do enxerto. A tabela a seguir exhibe estes resultados, assumindo os valores de 1 para a função normal do enxerto, 2 para disfunção leve, 3 para disfunção severa e 4 para falência primária do enxerto.

TABELA 20 – OCORRÊNCIA DE DISFUNÇÃO DO ENXERTO DE ACORDO COM O MELD-ADMISSÃO

GRUPOS	LIMITE INFERIOR	EFEITO	LIMITE SUPERIOR
MELD 6-15	1,5177	1,7411	1,9645
MELD 16-20	1,7283	1,9615	2,1947
MELD 21-25	1,2063	1,7058	2,2053
MELD 26-40	1,2023	1,8888	2,5753
Kruskal-Wallis			2,47
P			0,48049

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

Os valores exibidos refletem o efeito médio do MELD sobre a função do enxerto, graduada de 1 (normal) a 4 (falência). Como avaliado, não houve diferenças

significativas entre os grupos, indicando que o MELD não é um marcador adequado para estratificar os pacientes com risco de disfunção do enxerto ou falência primária.

4.2.7 MELD e tempo de internação

Para os 219 pacientes selecionados, o tempo de permanência em UTI foi em média 4,63 dias e o tempo de internação hospitalar foi em média de 16,53 dias.

Para os 192 pacientes com MELD-Admissional avaliado, o tempo médio de internação foi semelhante, com 4,59 dias de permanência em UTI e 16,62 dias de permanência hospitalar.

Os pacientes foram separados em quatro grupos, de acordo com o MELD-Admissional, e avaliados pelo teste de Kruskal-Wallis para variáveis multinomiais. A tabela a seguir compara os tempos de internação, separando os períodos de internação hospitalar e de UTI.

TABELA 21 – TEMPO DE INTERNAÇÃO (PERMANÊNCIA HOSPITALAR E EM UTI) EM DIAS DE ACORDO COM O MELD-ADMISSIONAL

GRUPOS	INTERNAÇÃO EM UTI	INTERNAÇÃO HOSPITALAR
MELD 6-15	4,17 dias (2,96 – 5,38)	14,74 dias (11,96 – 17,52)
MELD 16-20	4,51 dias (3,25 – 5,76)	16,30 dias (13,42 – 19,17)
MELD 21-25	5,58 dias (2,87 – 8,30)	23,29 dias (17,04 – 29,53)
MELD 26-40	7,44 dias (3,70 - 11,17)	24,88 dias (16,30 - 33,47)
Kruskal-Wallis	2,4358	9,6788
P	0,48699	0,02150

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

Como verificado, um MELD maior esteve associado a um maior tempo de internação hospitalar. Embora haja uma tendência para um aumento nas médias de internação em UTI, esta diferença não apresentou significância estatística.

4.2.8 MELD e outros preditores de complicações

Apesar de o MELD-Admissional ter sido elencado como um importante preditor de eventos e complicações relacionadas ao transplante nesse estudo, existem outros fatores reconhecidos e que não foram categorizados na seleção dos

pacientes (PLOEG, 1993). Tal reconhecimento se fez necessário para afastar a possibilidade de que outras variáveis que não o MELD pudessem estar interferindo nos resultados da análise. Dentre as variáveis, têm destaque:

- Tempo de isquemia fria
- Tempo de isquemia quente
- Idade do doador
- Idade do receptor

Note-se que reclassificar esses pacientes com base em cada uma dessas variáveis redundaria em vários subgrupos com número ínfimo de indivíduos. A análise estatística tornar-se-ia mais difícil, inconclusiva e possivelmente inviável. Optou-se pela já citada divisão dos pacientes em grupos de acordo com o MELD-Admissional e comparou-se as médias de cada uma das variáveis utilizando-se o teste de Qui-Quadrado.

A tabela abaixo demonstra os achados em relação às idades do doador e receptor.

TABELA 22 – MELD-ADMISSIONAL E SUA RELAÇÃO COM A IDADE DO DOADOR E DO RECEPTOR

GRUPOS	IDADE DO DOADOR	IDADE DO RECEPTOR
MELD 6-15	31,93 ± 12,76	46,62 ± 12,04
MELD 16-20	31,42 ± 13,05	47,03 ± 12,24
MELD 21-25	29,47 ± 13,24	45,94 ± 12,15
MELD 26-40	26,11 ± 6,91	43,66 ± 15,51
Kruskal-Wallis	0,70186	0,14807
P	0,87276	0,98550

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

A tabela a seguir demonstra os achados em relação aos tempos de isquemia fria e quente.

TABELA 23 – MELD-ADMISSÃO E SUA RELAÇÃO COM OS TEMPOS DE ISQUEMIA FRIA E QUENTE

GRUPOS	ISQUEMIA FRIA (MIN)	ISQUEMIA QUENTE (MIN)
MELD 6-15	366,61 ± 153,66	54,79 ± 16,93
MELD 16-20	373,37 ± 153,51	56,61 ± 18,31
MELD 21-25	398,22 ± 249,28	52,80 ± 10,33
MELD 26-40	367,14 ± 47,59	53,57 ± 10,69
Kruskal-Wallis	1,77200	0,15204
P	0,62104	0,98493

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

NOTA: Devido ao registro incompleto dos dados, a análise foi feita com base em uma amostra de 178 e de 167 pacientes para os tempos de isquemia fria e quente, respectivamente.

Os resultados encontrados foram semelhantes entre os grupos para todas as variáveis, com valor de $P > 0,05$ indicando não haver diferenças estatísticas significativas entre os grupos.

Conclui-se, portanto, que os grupos de divisão pelo MELD-Admissional são, neste estudo, semelhantes entre si no que tange à idade do doador, à idade do receptor e aos tempos de isquemia fria e quente.

4.3 BIÓPSIA HEPÁTICA E IMPACTO NOS RESULTADOS PÓS-TRANSPLANTE

4.3.1 Biópsia hepática e impacto na mortalidade

No presente estudo, dos 164 pacientes com a biópsia hepática avaliável, houve no primeiro mês 28 óbitos, uma mortalidade de 17,07%. No terceiro e sexto meses, respectivamente, a mortalidade foi de 18,90% (31 óbitos) e 19,51% (32 óbitos). Ao primeiro ano pós-transplante, a mortalidade dos pacientes com biópsia avaliável foi de 21,95% (36 óbitos).

Em relação às **Alterações Isquêmicas**, não houve nenhum paciente sem alterações isquêmicas à biópsia. Houve sim 117 pacientes com alterações leves e 47 pacientes com alterações moderadas, mas, igualmente, nenhum paciente com alterações isquêmicas acentuadas. Quando comparados estes dois grupos quanto à mortalidade, não foram verificadas diferenças significativas nos períodos considerados, com valor $P > 0,05$ em todos eles.

Sobre o achado de **Congestão Hepática**, houve 155 pacientes que não apresentaram congestão e 9 pacientes com congestão presente à biópsia. A mortalidade foi semelhante entre os grupos com e sem congestão, com valor de $p > 0,05$ para cada um dos períodos considerados.

Com relação à variável **Esteatose**, houve um total de 86 pacientes que não apresentaram indícios de esteatose à biópsia, mas 71 pacientes com esteatose leve e 7 pacientes com esteatose moderada. Nenhum paciente apresentou esteatose acentuada. A mortalidade relacionada a esta variável foi significativamente maior nos pacientes do grupo da esteatose moderada em relação aos pacientes com esteatose leve e sem esteatose, os quais apresentaram mortalidade estatisticamente semelhante. Este achado ocorreu somente no primeiro mês após o transplante hepático ($P = 0,02209$). Nos demais períodos, a mortalidade não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Com relação à variável **Exsudato Neutrofílico**, somente 1 paciente apresentou-se sem exsudato à biópsia. Ao todo, 127 pacientes apresentaram alterações exsudativas leves e 35 pacientes alterações exsudativas moderadas. Apenas 1 paciente apresentou alterações acentuadas. Para fins de análise, foram considerados somente dois grupos de pacientes. O grupo com exsudato neutrofílico ausente ($n = 1$) foi incorporado ao grupo com exsudato neutrofílico em grau leve, e o grupo com exsudato neutrofílico grau acentuado ($n = 1$) foi incorporado ao grupo com exsudato neutrofílico em grau moderado. Após este fator de correção, foi possível comparar as diferentes mortalidades dos dois grupos finais, um com 128 e outro com 36 pacientes. Verificou-se que esta variável apresentou uma relação inversa com a mortalidade. Nos quatro períodos considerados, a mortalidade foi maior nos pacientes com infiltrado leve e menor nos pacientes com infiltrado moderado, sendo esta diferença considerada estatisticamente significativa em todos os períodos. Neste estudo, o maior grau de exsudato neutrofílico à biópsia conferiu uma diminuição na mortalidade dos pacientes avaliados.

Dos pacientes estratificados pelo grau de **Fibrose**, houve 130 pacientes sem alterações fibróticas detectáveis, 31 pacientes com fibrose portal e 3 pacientes com fibrose perivenular central. Não houve pacientes com achados de maior gravidade em relação a esta variável. A mortalidade neste estudo apresentou relação inversamente proporcional ao grau de fibrose, sendo significativamente maior no grupo sem fibrose e menor no grupo com fibrose perivenular central para o primeiro,

terceiro e sexto meses pós-transplante. Após um ano de transplante, a mortalidade foi semelhante entre os grupos sem fibrose e com fibrose portal, mas menor nos pacientes com fibrose perivenular central, com $P < 0,00001$.

Com relação à variável **Infiltrado Monomorfonuclear**, houve 128 pacientes sem alterações detectáveis, e 33 pacientes com infiltrado leve e 3 pacientes com Infiltrado moderado. Nenhum paciente apresentou infiltrado acentuado. Para fins de análise estatística, os pacientes foram reorganizados de acordo com a presença ou ausência de infiltrado à biópsia, havendo a formação de dois novos grupos com 36 e 128 pacientes, respectivamente. A mortalidade verificada foi significativamente maior nos pacientes com infiltrado à biópsia no primeiro mês ($P = 0,03935$) e no sexto mês ($P = 0,04312$) pós-transplante. Para o terceiro mês e após um ano, esta variável histológica não alcançou significância estatística.

Finalmente, quanto ao grau de **Necrose Celular**, 103 pacientes não apresentaram alterações, 48 pacientes apresentaram necrose em grau leve, 13 pacientes em grau moderado e nenhum paciente apresentou necrose em grau acentuado. A mortalidade foi significativamente maior nos pacientes com necrose em grau moderado em todos os períodos avaliados, com valor de $P < 0,001$ em todos eles. Contudo, a mortalidade foi estatisticamente semelhante entre os pacientes sem necrose e os pacientes com necrose em grau leve.

A tabela a seguir sintetiza os achados à biópsia que se relacionam com a mortalidade durante o primeiro ano pós-transplante.

TABELA 24 – VARIÁVEIS DA BIÓPSIA HEPÁTICA PÓS-REPERFUSÃO E SUAS RELAÇÕES ESTATÍSTICAS COM A MORTALIDADE DURANTE O PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE

VARIÁVEIS	MORTALIDADE PÓS-TRANSPLANTE			
	1 MÊS	3 MESES	6 MESES	1 ANO
Alterações isquêmicas	P=0,494	P=0,577	P=0,465	P=0,438
Leves	17,95%	19,66%	20,51%	23,08%
Moderadas	14,89%	17,02%	17,02%	19,15%
Congestão hepática	P=0,130	P=0,481	P=0,569	P=0,955
Ausente	17,42%	18,71%	19,35%	21,93%
Presente	11,11%	22,22%	22,22%	22,22%
Esteatose hepática	P=0,022	P=0,069	P=0,113	P=0,341
Ausente	17,44%	19,76%	19,76%	19,76%
Leve (até 33%)	15,49%	16,90%	18,30%	21,12%
Moderada (33-66%)	28,57%	28,57%	28,57%	28,57%
Exsudato neutrofílico	P=0,026	P=0,024	P=0,016	P=0,032
Leve	19,53%	21,09%	21,87%	24,21%
Moderado	8,33%	11,11%	11,11%	13,88%
Fibrose hepática	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001
Ausente	20,00%	22,30%	22,30%	23,84%
Fibrose portal	6,45%	6,45%	9,67%	16,13%
Fibrose perivenular central	0	0	0	0
Infiltrado monomorfonuclear	P=0,039	P=0,123	P=0,043	P=0,168
Ausente	14,84%	17,18%	17,18%	26
Presente	25,00%	25,00%	27,77%	27,77%
Necrose celular	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P=0,001
Ausente	15,53%	17,47%	18,44%	20,38%
Leve	14,58%	16,66%	16,66%	20,83%
Moderada	38,46%	38,46%	38,46%	38,46%

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

4.3.2 Biópsia hepática impacto na rejeição celular

Avaliar a relação entre os parâmetros histológicos do fígado transplantado e a ocorrência de rejeição após o transplante foi um dos objetivos do estudo da biópsia pós-reperfusão. Questiona-se se a biópsia realizada após o implante do fígado e a perfusão poderia refletir os primeiros aspectos celulares do fenômeno de tolerabilidade imunológica que é o transplante, a partir do contato inicial entre o enxerto e o hospedeiro. Neste estudo, buscou-se avaliar se a presença ou a quantidade de determinadas células com propriedades inflamatórias e imunogênicas como os neutrófilos e os monócitos estaria associada a maiores índices de rejeição.

Igualmente, outros marcadores histológicos foram pesquisados à procura de indícios que refletissem uma maior ou menor tendência em se desenvolver rejeição.

Dos 164 pacientes com a biópsia hepática pós-reperfusão avaliável, 78 pacientes (47,66%) apresentaram pelo menos um episódio de rejeição nos primeiros 6 meses após o transplante. Destes, 72 (92,30%) tiveram o diagnóstico firmado por biópsia e 6 (7,70%) tiveram o diagnóstico presumido.

Quando avaliados pelo teste de Qui-Quadrado para variáveis binomiais, considerando-se os pacientes que apresentaram ou não rejeição nos primeiros 6 meses, obteve-se a seguinte tabela:

TABELA 25 – OCORRÊNCIA DE REJEIÇÃO CELULAR NOS PRIMEIROS 6 MESES PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM OS ACHADOS À BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO

VARIÁVEIS	IMPACTO NA REJEIÇÃO	SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA
Alterações isquêmicas	Sem relação	P=0,22396
Congestão hepática	Sem relação	P=0,55306
Infiltrado monomorfonuclear	Sem relação	P=0,75124
Necrose celular	Sem relação	P=0,81633
Esteatose hepática	Reduz a incidência	P=0,00046
Ausente	10,46%	
Leve (até 33%)	8,45%	
Moderada (33-66%)	0	
Exsudato neutrofílico	Reduz a incidência	P=0,00477
Leve	10,93%	
Moderado	2,77%	
Fibrose hepática	Reduz a incidência	P=0,00042
Ausente	9,23%	
Fibrose portal	9,67%	
Fibrose perivenular central	0	

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

Pela análise, os pacientes com maior grau de fibrose apresentam uma menor incidência de rejeição nos primeiros 6 meses após o transplante. Contudo, devido ao pequeno número de pacientes no grupo com fibrose perivenular central e nenhuma rejeição verificada, este resultado torna-se prejudicado. O mesmo se dá para a variável esteatose, com apenas 7 pacientes no grupo da esteatose moderada e nenhum caso de rejeição.

A única variável que apresentou uma correlação sólida com a rejeição celular foi a presença de exsudato neutrofílico. Dos 128 pacientes avaliados sem exsudato à biópsia, houve 14 casos de rejeição, uma incidência de 10,93%. Dos 36 pacientes com exsudato, houve apenas 1 caso de rejeição, configurando incidência de 2,77%. No estudo, a presença de exsudato à biópsia em grau moderado foi considerada como fator protetor para a rejeição.

Todavia, quando avaliados os casos de rejeição com base no teste de Kruskal-Wallis para variáveis multinomiais, não foram encontradas associações entre o número de episódios de rejeição simples ou persistentes e as variáveis estudadas. Exceção seja feita à fibrose, que apresentou correlação inversa com a ocorrência de rejeição simples, a qual teve a menor incidência no subgrupo com fibrose perivenular central. Contudo, devido ao pequeno número de pacientes da amostra, a análise torna-se prejudicada. A tabela abaixo relaciona estes achados.

TABELA 26 – PADRÕES DE REJEIÇÃO CELULAR OCORRIDOS NOS PRIMEIROS 6 MESES PÓS-TRANSPLANTE DE ACORDO COM OS ACHADOS À BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO

VARIÁVEIS	REJEIÇÃO SIMPLES	REJEIÇÃO PERSISTENTE
Alterações isquêmicas	P=0,98992	P=0,13187
Congestão hepática	P=0,20539	P=0,89385
Esteatose hepática	P=0,19430	P=0,57115
Exsudato neutrofílico	P=0,34882	P=0,22300
Fibrose hepática	P=0,01732	P=0,84680
Infiltrado monomorfonuclear	P=0,89026	P=0,73675
Necrose celular	P=0,51098	P=0,25430

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

4.3.3 Biópsia hepática e complicações biliares

A incidência de complicações biliares nos pacientes com a biópsia avaliável foi de 7,92% para fístula (13 em 164 pacientes) e de 11,58% para estenose (19 em 164 pacientes). Estes índices são semelhantes aos registrados para o grupo principal de 219 pacientes.

Comparou-se cada uma das variáveis da biópsia hepática à procura de correlações positivas ou negativas com as complicações biliares. A ocorrência de uma ou outra complicação – i.e fístula ou estenose – foi avaliada de modo

independente, sendo ambas consideradas não exclusivas entre si, ou seja, a ocorrência de uma pode dar-se sem que a outra esteja presente.

Em relação às **Alterações Isquêmicas**, quando comparados os dois grupos com 47 e 117 pacientes quanto à incidência de fístula, houve um aumento significativo desta complicação de acordo com a piora no grau de alteração isquêmica, não sendo o mesmo válido para a estenose.

Sobre o achado de **Congestão Hepática**, houve 155 pacientes que não apresentaram congestão e 9 pacientes com congestão presente à biópsia. A incidência de fístula e de estenose foi nula nestes últimos, ou seja, houve decréscimo na incidência de complicações biliares com a presença de congestão hepática à biópsia, com valor de $P < 0,001$ para ambas as complicações. Contudo, pelo pequeno número de pacientes com congestão hepática e pela não-ocorrência de nenhum caso de complicação biliar, a interpretação deste resultado torna-se comprometida.

Com relação à variável **Esteatose**, a incidência de complicações biliares foi semelhante entre os pacientes sem esteatose e os pacientes com esteatose leve, mas foi inferior nos pacientes com esteatose moderada. A tabela seguinte demonstra estes achados. Novamente, devido ao pequeno número de pacientes no subgrupo com esteatose moderada e a não-ocorrência de nenhum caso de fístula ou estenose, a análise torna-se prejudicada. Esta variável não parece ter correlação mais sólida com as complicações biliares.

Com relação ao **Exsudato Neutrofílico**, considerando-se somente dois grupos de pacientes (exsudato leve vs. moderado), verificou-se que não houve impacto desta variável sobre a ocorrência de complicações biliares.

Dos pacientes estratificados pelo grau de **Fibrose**, os pacientes com fibrose portal apresentaram incidência significativamente maior de estenose biliar pós-operatória do que os pacientes sem fibrose à biópsia. Contudo, o índice de fístula foi semelhante. Apesar de os pacientes do terceiro grupo apresentarem os menores índices de ambas as complicações, este dado em particular, devido ao pequeno número de indivíduos do grupo, tem sua interpretação comprometida.

Com relação à variável **Infiltrado Monomorfonuclear**, houve 128 pacientes sem alterações detectáveis, e 33 pacientes com infiltrado leve e 3 pacientes com Infiltrado moderado. Nenhum paciente apresentou infiltrado acentuado. Para fins de análise estatística, os pacientes foram reorganizados de acordo com a presença ou

ausência de infiltrado à biópsia, havendo a formação de dois novos grupos com 36 e 128 pacientes, respectivamente. Os pacientes não apresentaram diferença estatisticamente significativa nos índices de complicações biliares em relação à presença ou ausência de infiltrado monomorfonuclear à biópsia hepática pós-reperfusão.

No que tange à **Necrose Celular**, os pacientes com necrose celular em grau moderado apresentaram o menor índice de complicações biliares. Os pacientes com necrose leve apresentaram índices semelhantes para ambas complicações quando comparados aos pacientes sem necrose. A interpretação deste achado novamente sofre influência da incidência nula de complicação biliar no grupo com necrose em grau moderado, apesar dos valores estatisticamente significativos, e, ainda, do fato de este subgrupo apresentar maior mortalidade, implicando viés no número de complicações por redução do número de pacientes.

A tabela seguinte ilustra os estes achados:

TABELA 27 – OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES BILIARES DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS HISTOLÓGICAS DA BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO

GRUPOS	PACIENTES	FÍSTULA	ESTENOSE
Alterações isquêmicas leves	117	16,71%	12,82%
Alterações isquêmicas moderadas	47	12,76%	8,51%
Valor de P		0,04484	0,23207
Congestão ausente	155	8,38%	12,25%
Congestão presente	9	0	0
Valor de P		0,00020	>0,00001
Esteatose ausente	86	8,13%	13,95%
Esteatose grau leve	71	8,45%	11,26%
Esteatose grau moderado	7	0	0
Valor de P		0,00147	0,00020
Exsudato neutrofílico grau leve	128	7,81%	10,93%
Exsudato neutrofílico grau moderado	36	8,33%	13,88%
Valor de P		0,86816	0,44811
Fibrose ausente	130	7,69%	9,23%
Fibrose portal	31	9,67%	22,58%
Fibrose perivenular central	3	0	0
Valor de P		0,00061	<0,00001
Infiltrado monomorfonuclear ausente	128	8,59%	10,15%
Infiltrado monomorfonuclear presente	36	5,55%	16,66
Valor de P		0,30096	0,10743
Necrose ausente	103	6,79%	13,59%
Necrose leve	48	12,50%	10,41%
Necrose moderada	13	0	0
Valor de P		0,00147	0,00020

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

4.3.4 Biópsia hepática e complicações vasculares

Neste estudo, para os 164 pacientes avaliados pela biópsia, as duas complicações vasculares pesquisadas – a trombose da artéria hepática (TAH) e a trombose da veia porta (TVP) – apresentaram incidência de 6,09% (10 casos) e de 2,43% (4 casos) respectivamente.

Em relação às **Alterações Isquêmicas**, não houve impacto desta variável sobre a incidência de TAH. Apesar de haver predomínio da TVP nos pacientes com alterações isquêmicas menos intensas, a análise é prejudicada pelo pequeno número de pacientes que desenvolveu a complicação. Este achado, contraditório apesar do valor de P estatisticamente significativo, não é conclusivo acerca desta complicação.

Com respeito à **Congestão Hepática**, a tabela a seguir demonstra a relação com as complicações vasculares. Apesar de a congestão hepática ter-se mostrado um fator protetor para a ocorrência de TAH, esta interpretação é comprometida pelo número pequeno de pacientes no grupo com congestão. Contudo, a presença de congestão hepática foi, neste estudo, um fator de risco importante para a ocorrência de TVP.

Com relação à variável **Esteatose**, os achados são demonstrados a seguir. Apesar de os pacientes com grau moderado de esteatose apresentarem a menor incidência de complicações vasculares, esta conclusão fica comprometida pelo número pequeno de pacientes do grupo. Contudo, os pacientes com esteatose em grau leve apresentam maior incidência de TVP que os pacientes sem esteatose, mas incidência semelhante de TAH. Estes dados são considerados estatisticamente significativos.

Com relação à variável **Exsudato Neutrofílico**, somente 1 paciente apresentou-se sem exsudato à biópsia. Ao todo, 127 pacientes apresentaram alterações exsudativas leves e 35 pacientes alterações exsudativas moderadas. Apenas 1 paciente apresentou alterações acentuadas. Para fins de análise, foram considerados somente dois grupos de pacientes. O grupo com exsudato neutrofílico ausente (n=1) foi incorporado ao grupo com exsudato neutrofílico em grau leve, e o grupo com exsudato neutrofílico grau acentuado (n=1) foi incorporado ao grupo com exsudato neutrofílico em grau moderado. Após este fator de correção, compararam-se os dois grupos, como mostra a tabela a seguir. Não houve, neste estudo, maior

incidência de complicações vasculares pós-transplante hepático de acordo com a piora no grau de exsudato à biópsia pós-reperusão.

Dos pacientes estratificados pelo grau de **Fibrose**, houve 130 pacientes sem alterações fibróticas detectáveis, 31 pacientes com fibrose portal e 3 pacientes com fibrose perivenular central. Não houve pacientes com achados de maior gravidade em relação a esta variável, como mostra a tabela abaixo. À análise, não houve diferenças estatísticas entre os grupos para a TAH. Com relação à TVP, apesar do valor de P, este achado é questionável pelo número pequeno de pacientes no grupo.

Finalmente, quanto ao grau de **Necrose Celular**, 103 pacientes não apresentaram alterações, 48 pacientes apresentaram necrose em grau leve, 13 pacientes em grau moderado e nenhum paciente apresentou necrose acentuada. No estudo, houve menor incidência de trombose arterial no grupo com fibrose perivenular central, com significância estatística. Contudo, devido ao número pequeno de pacientes no último subgrupo, essa interpretação torna-se prejudicada. A incidência de trombose venosa portal foi semelhante entre os grupos.

Com relação à variável **Infiltrado Monomorfonuclear**, foram considerados dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de infiltrado à biópsia, com 36 e 128 pacientes respectivamente conforme a tabela seguinte. À análise estatística, o grupo com o maior grau de necrose foi o que apresentou a menor incidência para ambas as complicações vasculares. Os pacientes sem necrose apresentaram incidência semelhante aos pacientes com necrose em grau leve. Contudo, devido ao pequeno número de pacientes e à incidência nula da complicação no grupo da necrose moderada, essa interpretação torna-se comprometida.

TABELA 28 – OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES VASCULARES DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS HISTOLÓGICAS DA BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO

GRUPOS	PACIENTES	TAH	TVP
Alterações isquêmicas leves	117	6,83%	3,41%
Alterações isquêmicas moderadas	47	4,25%	0
Valor de P		0,32076	0,01789
Congestão ausente	155	6,45%	1,29%
Congestão presente	9	0	22,22%
Valor de P		0,00114	<0,00001
Esteatose ausente	86	6,97%	1,16%
Esteatose grau leve	71	5,63%	4,22%
Esteatose grau moderado	7	0	0
Valor de P		0,00407	0,01553
Exsudato neutrofílico grau leve	128	6,25%	2,34%
Exsudato neutrofílico grau moderado	36	5,55%	2,77%
Valor de P		0,79576	0,80598
Fibrose ausente	130	6,15%	2,30%
Fibrose portal	31	6,45%	3,22%
Fibrose perivenular central	3	0	0
Valor de P		0,00564	0,09516
Infiltrado monomorfonuclear ausente	128	7,03%	3,12%
Infiltrado monomorfonuclear presente	36	2,77%	0
Valor de P		0,08199	0,02358
Necrose ausente	103	6,79%	1,94%
Necrose leve	48	6,25%	4,16%
Necrose moderada	13	0	0
Valor de P		0,00462	0,03015

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

4.3.5 Biópsia hepática e complicações infecciosas

Nesse estudo, dos 164 pacientes avaliados, a ocorrência de infecção nos 2 primeiros meses após o transplante foi a seguinte:

- Pneumonia: 23 pacientes – incidência de 14,02%;
- Infecção Intra-abdominal: 16 pacientes – incidência de 9,75%;
- Sepses: 18 pacientes – incidência de 10,97%.

Como se pode observar, a incidência destas complicações foi semelhante àquelas observadas no grupo de pacientes avaliados pelo MELD-Admissional (Tabelas 14, 15 e 17).

Para os pacientes estratificados de acordo com as **Alterações Isquêmicas**, não houve diferenças significativas nas incidências de quaisquer das complicações infecciosas pesquisadas

Com respeito à **Congestão Hepática**, os pacientes com congestão à biópsia hepática apresentaram menores índices de pneumonia, mas os resultados são prejudicados pelo número pequeno de pacientes no grupo com congestão hepática e pela incidência nula de pneumonia nessa amostra. Contudo, os pacientes apresentaram maiores índices de infecção intra-abdominal.

Quando estratificados pelo grau de **Esteatose**, verificou-se uma significativa redução na incidência de sepse nos grupo de pacientes com esteatose moderada. O mesmo não é verificado para as outras complicações infecciosas, que apresentaram incidência semelhante entre os grupos. Este achado sofre viés do pequeno número de pacientes e da incidência nula de sepse neste subgrupo.

Com relação à variável **Exsudato Neutrofílico**, somente 1 paciente apresentou-se sem exsudato à biópsia e somente 1 apresentou alterações exsudativas acentuadas. Para fins de análise, foram considerados somente dois grupos de pacientes. O grupo com exsudato neutrofílico ausente (n=1) foi incorporado ao grupo com exsudato neutrofílico em grau leve, e o grupo com exsudato neutrofílico grau acentuado (n=1) foi incorporado ao grupo com exsudato neutrofílico em grau moderado. Após este fator de correção, não foi verificada associação entre a incidência de complicações infecciosas e o grau de exsudato neutrofílico à biópsia pós-reperusão.

Dos pacientes estratificados pelo grau de **Fibrose**, houve 130 pacientes sem alterações fibróticas detectáveis, 31 pacientes com fibrose portal e 3 pacientes com fibrose perivenular central. No estudo, as complicações infecciosas apresentaram grande variação entre os grupos. A sepse apresentou uma maior incidência nos pacientes com fibrose perivenular central, porém este achado, apesar de

estatisticamente significativo, tem sua interpretação prejudicada devido ao pequeno número de indivíduos dessa amostra. Quanto à pneumonia, os pacientes com fibrose portal apresentaram maiores índices do que os pacientes sem fibrose. Porém, estes ainda apresentaram incidência maior do que os pacientes com fibrose perivenular central, o que novamente é prejudicado pela pequena amostragem. As infecções intra-abdominais também ocorreram com menor frequência neste último grupo e esse resultado mais uma vez é prejudicado pelo pequeno número de pacientes da amostra. Quando somadas todas as complicações infecciosas, não houve diferença estatística entre os grupos, apesar de uma tendência aumentada para o grupo com fibrose portal.

Com relação à variável **Infiltrado Monomorfonuclear**, foram considerados dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de infiltrado à biópsia, com 36 e 128 pacientes respectivamente. À análise, não houve diferenças estatísticas entre os grupos para qualquer das complicações infecciosas, com valor de $P > 0,05$ em todos os casos.

Finalmente, quanto ao grau de **Necrose Celular**, não foi verificado aumento nos índices de quaisquer dos eventos infecciosos pesquisados.

A tabela seguinte resume estes achados:

TABELA 29 – OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS HISTOLÓGICAS DA BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO

GRUPOS	PACIENTES	COMPLICAÇÃO INFECCIOSA			
		PNEUMONIA	ABDOMINAL	SEPSE	SOMA
Alterações leves	117	14,53%	10,25%	11,11%	27,35%
Alterações moderadas	47	12,76%	8,51%	10,63%	25,53%
Valor de P		0,66546	0,60580	0,89669	0,74878
Congestão ausente	155	14,83%	9,03%	10,96%	27,10%
Congestão presente	9	0	22,22%	11,11%	22,22%
Valor de P		<0,00001	0,00215	0,96883	0,37406
Esteatose ausente	86	10,46%	9,30%	10,46%	23,35%
Esteatose grau leve	71	18,31%	9,86%	12,67%	30,99%
Esteatose grau moderado	7	14,28%	14,28%	0	28,57%
Valor de P		0,18577	0,34993	<0,0001	0,41085
Exsudato leve	128	14,06%	10,15%	10,93%	26,56%
Exsudato moderado	36	13,89%	8,33%	11,11%	27,77%
Valor de P		0,96645	0,58719	0,96223	0,83279
Fibrose ausente	130	12,30%	8,46%	9,23%	23,84%
Fibrose portal	31	22,58%	16,13%	16,13%	38,71%
Fibrose perivenular central	3	0	0	1	1
Valor de P		<0,00001	<0,00001	<0,0001	0,05468
Infiltrado ausente	128	14,06%	10,15%	10,93%	28,12%
Infiltrado presente	36	13,88%	8,33%	11,11%	22,22%
Valor de P		0,96645	0,58719	0,96223	0,28671
Necrose ausente	103	14,56%	10,68%	11,65%	27,18%
Necrose leve	48	12,50%	8,33%	8,33%	27,08%
Necrose moderada	13	15,38%	7,70%	15,38%	23,07%
Valor de P		0,77413	0,63402	0,17708	0,70528

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

4.3.6 Biópsia hepática e disfunção do enxerto

Neste estudo, dos 164 pacientes avaliados pela biópsia, 7 pacientes foram excluídos por falta de dados no prontuário, restando ao todo 157 pacientes. Destes, houve 72 casos de IPF leve (45,85%) e 40 casos de IPF grave (25,47%) do enxerto. O índice de PNF foi de 8,28%, com um total de 13 pacientes apresentando esta grave complicação. Para os pacientes com IPF leve, a chance de evolução para PNF foi de 18,05%. Para os pacientes com IPF grave, a chance foi de 32,50%.

Para análise estatística dos dados, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis e considerou-se a disfunção do enxerto como variável multinomial, cujos valores possíveis são representados em graduação crescente de gravidade, como segue:

- 1) Ausência de disfunção;
- 2) Disfunção (IPF) leve;
- 3) Disfunção (IPF) grave;
- 4) Falência primária do enxerto (PNF).

A tabela a seguir aponta os resultados resumidamente, enfatizando as variáveis que demonstraram correlação estatisticamente significativa com a disfunção do enxerto ($P < 0,05$).

TABELA 30 – OCORRÊNCIA DE DISFUNÇÃO DO ENXERTO DE ACORDO COM OS ACHADOS À BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO

VARIÁVEIS	SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA	
	KRUSKAL-WALLIS	P
Alterações isquêmicas	0,004	0,94590
Congestão hepática	0,091	0,76205
Esteatose hepática	5,527	0,06306
Exsudato neutrofílico	2,769	0,42859
Fibrose hepática	5,315	0,07011
Infiltrado monomorfonuclear	5,204	0,07411
Necrose celular	9,369	0,00923

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

Como exposto acima, a única variável que apresentou correlação com a disfunção do enxerto foi a necrose hepática. A fibrose e a esteatose, dois reconhecidos fatores de risco para a disfunção e falência do enxerto, apresentaram

correlação importante neste estudo, porém sem significância estatística. O mesmo é válido para o infiltrado monomorfonuclear, que apresentou uma tendência para a correlação, porém sem significância estatística. A tabela a seguir demonstra os efeitos da necrose sobre a função do enxerto, com valores variando de 1 (normal) a 4 (falência do enxerto).

No entanto, ao se considerar a PNF como variável binomial (presente ou ausente), fez-se necessário o emprego do teste de Qui-Quadrado para análise dos dados.

Quando estratificados os pacientes de acordo com as **Alterações Isquêmicas**, não houve diferenças significativas nos índices de falência do enxerto.

Ao se avaliar a presença ou não de **Congestão Hepática**, os achados demonstram não haver impacto desta variável na falência primária do enxerto. Contudo, devido ao pequeno número de pacientes do grupo com congestão e principalmente a não-ocorrência de nenhum caso de falência do enxerto neste, esta conclusão torna-se controversa.

Quando estratificados pelo grau de **Esteatose**, verificou-se um aumento significativo de falência do enxerto nos pacientes com esteatose moderada. Contudo, os índices foram semelhantes nos pacientes com esteatose leve e nos pacientes sem esteatose à biópsia.

Com relação à variável **Exsudato Neutrofílico**, após a aplicação do fator de correção para os grupos com 1 paciente e incorporação destes aos outros grupos, verificou-se que não houve impacto dessa variável na ocorrência de falência do enxerto.

Quando estratificados pelo grau de **Fibrose**, houve diferenças significativas entre os grupos na incidência de falência do enxerto. Os pacientes sem fibrose portal apresentaram os maiores índices de falência, seguidos pelos pacientes com fibrose portal e pelos pacientes com fibrose perivenular central, os quais apresentaram os menores índices. Poder-se-ia concluir que a fibrose seria um fator protetor nesse estudo para a ocorrência de falência do enxerto. Contudo, devido ao pequeno número de pacientes no último grupo e pelo grau de fibrose ser mínimo e não implicar disfunção hepática importante, este achado indica mais acertadamente que, quando mínima, ela não aumenta o risco para essa complicação. Outro questionamento válido se reflete sobre o emprego de hematoxilina-eosina como corante da biópsia e sua aplicabilidade na estratificação da fibrose. Igualmente, o

fato de a biópsia hepática ser realizada na borda hepática e não por punção com agulha poderia implicar uma supra-estratificação da fibrose, muito embora este achado não tenha sido verificado na imensa maioria dos espécimes avaliados.

Com respeito ao **Infiltrado Monomorfonuclear**, foram considerados dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de infiltrado à biópsia. Houve um aumento significativo dos índices de falência do enxerto no grupo de pacientes em que o infiltrado se fez presente.

Por fim, quanto ao grau de **Necrose Celular**, houve um significativo aumento nos índices de falência primária do enxerto nos pacientes com necrose em grau moderado. Nos pacientes do grupo com necrose em grau leve, a ocorrência desta complicação foi menor e semelhante à do grupo sem necrose evidente à biópsia.

TABELA 31 – OCORRÊNCIA DE FALÊNCIA DO ENXERTO DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS HISTOLÓGICAS DA BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO

GRUPOS	PACIENTES	FALÊNCIA DO ENXERTO
Alterações isquêmicas leves	111	9,01%
Alterações isquêmicas moderadas	46	6,52%
Valor de P		0,42905
Congestão ausente	149	8,72%
Congestão presente	8	0
Valor de P		0,00021
Esteatose ausente	84	7,14%
Esteatose grau leve	67	7,46%
Esteatose grau moderado	6	33,33%
Valor de P		<0,00001
Exsudato grau leve	122	9,01%
Exsudato grau moderado	35	5,71%
Valor de P		0,28102
Fibrose ausente	123	9,75%
Fibrose portal	31	3,22%
Fibrose perivenular central	3	0
Valor de P		0,00012
Infiltrado ausente	122	5,73%
Infiltrado presente	35	17,14%
Valor de P		0,00281
Necrose ausente	99	8,08%
Necrose grau leve	45	6,66%
Necrose grau moderado	13	15,38%
Valor de P		0,00123

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

4.3.7 Biópsia hepática e tempo de internação

Para os 219 pacientes selecionados, o tempo de permanência em UTI foi em média 4,63 dias e o tempo de interação hospitalar foi em média de 16,53 dias.

Para os 164 pacientes com a biópsia pós-reperfusão avaliável, o tempo médio de internação em UTI foi de 4,48 dias e o de internação hospitalar foi de 15,62 dias.

Os tempos de internação hospitalar e em UTI foram comparados e os dados da biópsia hepática analisados pelo teste de Kruskal-Wallis para variáveis multinomiais.

Para os pacientes estratificados pelas **Alterações Isquêmicas**, não houve diferenças significativas no tempo de internação hospitalar e de UTI, apesar de uma maior tendência para os pacientes com alterações moderadas.

Para os pacientes estratificados pela **Congestão Hepática**, os achados demonstram não haver impacto desta variável sobre o tempo de permanência hospitalar e em UTI.

O mesmo foi verificado em relação ao grau de **Esteatose**, a qual não apresentou impacto sobre o tempo de internação.

Com relação à variável **Exsudato Neutrofílico**, após a aplicação do fator de correção para os grupos com 1 paciente e incorporação destes aos outros grupos, verificou-se que o tempo de internação na enfermaria e na UTI não foi afetado pelo grau de exsudato à biópsia.

Quando estratificados pelo grau de **Fibrose**, verificou-se que não houve impacto significativo desta variável sobre o tempo de internação.

Com respeito ao **Infiltrado Monomorfonuclear**, foram considerados dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de infiltrado à biópsia. Não houve variação significativa nos tempos de internação em UTI e enfermaria.

Por fim, quanto ao grau de **Necrose Celular**, não houve impacto desta variável nos tempos de internação hospitalar e em UTI.

TABELA 32 – EFEITO DAS ALTERAÇÕES ISQUÊMICAS À BIÓPSIA PÓS-REPERFUSÃO SOBRE O TEMPO DE INTERNAÇÃO

GRUPOS	INTERNAÇÃO EM UTI	INTERNAÇÃO HOSPITALAR
Alterações leves	4,05 dias (3,04 – 5,05)	14,91 dias (13,17 – 16,65)
Alterações moderadas	5,40 dias (3,82 – 6,98)	16,82 dias (14,09 – 19,56)
Valor de P	0,56882	0,18520
Congestão ausente	4,32 dias (3,44 – 5,19)	15,38 dias (13,87 – 16,90)
Congestão presente	6,44 dias (2,82 – 10,06)	16,77 dias (10,49 – 23,05)
Valor de P	0,27399	0,83942
Esteatose ausente	4,56 dias (3,39 – 5,74)	15,27 dias (13,25 – 17,30)
Esteatose leve	4,46 dias (3,16 – 5,76)	16,21 (13,98 – 18,43)
Esteatose moderada	2,57 dias (1,55 – 6,69)	10,14 dias (3,05 – 17,23)
Valor de P	0,29781	0,11632
Exsudato grau leve	4,19 dias (3,22 – 5,16)	15,40 dias (13,72 – 17,08)
Exsudato grau moderado	5,42 dias (3,58 – 7,27)	15,97 dias (12,77 – 19,17)
Valor de P	0,79750	0,50620
Fibrose ausente	4,34 dias (3,38 – 5,30)	14,56 dias (12,93 – 16,19)
Fibrose portal	4,74 dias (2,77 – 6,70)	18,90 dias (15,56 – 22,24)
Fibrose perivenular central	5,33 dias (0,98 – 11,64)	18,66 dias (7,93 – 29,39)
Valor de P	0,48101	0,11808
Infiltrado ausente	4,43 dias (3,47 – 5,40)	15,10 dias (13,44 – 16,77)
Infiltrado presente	4,44 dias (2,62 – 6,26)	16,72 dias (13,58 – 19,85)
Valor de P	0,37374	0,77893
Necrose ausente	4,47 dias (3,39 – 5,55)	15,63 dias (13,76 – 17,49)
Necrose grau leve	4,27 dias (2,69 – 5,85)	15,16 dias (12,43 – 17,89)
Necrose grau moderado	4,76 dias (1,73 – 7,80)	15,23 dias (9,98 – 20,47)
Valor de P	0,38281	0,89856

FONTE: Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

5 DISCUSSÃO

5.1 MELD

Neste estudo unicêntrico, o MELD pré-transplante apresentou uma influência significativa na sobrevida dos pacientes no primeiro ano pós-transplante hepático em todos os períodos estudados, em especial nos pacientes com escore superior a 25 pontos. Foi verificada uma mortalidade crescente de acordo com os estratos de MELD após 1, 3 6 e 12 meses de transplante. Os achados são corroborados por outros estudos, nos quais a mortalidade pós-transplante foi crescente de acordo com o aumento do MELD (HAYASHI, 2003; SAAB, 2003; ONACA, 2003a; ONACA, 2003b; NARAYANAN, 2004; YAO, 2004; DESAI, 2004; HABIB, 2006;). Como reportado por outros pesquisadores, o escore médio dos pacientes não foi alto. Em seus estudos, Onaca e colaboradores (ONACA, 2003a; ONACA, 2003b) relatam que a maior parte dos pacientes apresentou um escore não superior a 15 pontos. Jacob et al. (2004) demonstraram em seu estudo com 3.838 pacientes um MELD médio de 16 pontos. No presente estudo, o MELD médio foi de 16,2 para os pacientes na era pré-MELD e de 17,5 na era pós-MELD.

Os estudos citados são concordantes em indicar uma piora da sobrevida de acordo com o aumento do MELD. Contudo, discordam sobre os valores que acarretam essa piora. No estudo de Saab et al. (2003) e nos trabalhos de Onaca et al. (2003a; 2003b), é teorizado o valor de MELD de 24 como um claro divisor de águas, a partir do qual haveria um aumento da mortalidade no primeiro ano após transplante, com índices em torno de 75-88% contra 58-75%. Yao et al. (2004), pesquisando o impacto do MELD nos pacientes retransplantados, e Habib et al. (2006) chegaram a conclusões semelhantes com um valor de corte de 25 pontos e mortalidades de 89% vs 53% (retransplante) e 85% vs 75%, respectivamente. Jacob et al. (2004) relataram menor sobrevida apenas em pacientes com escore superior a 36 pontos (85% vs 68%). No presente estudo, a sobrevida em 1 ano nos pacientes com MELD acima de 25 foi de 55,56% contra 74,48% nos pacientes com MELD abaixo de 25.

Com a implantação do MELD e a mudança estratégica de transplantar primeiro os pacientes mais doentes (conhecida nos EUA como *sickest patient first policy*), alguns centros reportaram uma redução na mortalidade em lista de espera e

uma redução do número de candidatos a transplante (WIESNER, 2003; BAMBHA, 2004; BROWN, 2005).

Paradoxalmente, o emprego do MELD em substituição à classificação de Child-Turcotte-Pugh não aumentou a mortalidade global pós-transplante neste estudo, nem tampouco alocou pacientes mais doentes para transplante, visto que o MELD médio registrado foi semelhante nas eras pré-MELD e pós-MELD (16,2 vs 17,5 respectivamente), com curvas de sobrevida bastante semelhantes.

Jacob et al. (2004) descrevem em seu estudo que a grande maioria dos pacientes transplantados apresenta, no momento do transplante, um escore que não é considerado elevado. Nele, uma minoria de apenas 5% apresentou pontuação elevada – de 36 pontos ou mais – capaz de impactar negativamente na sobrevida, sem alterar, contudo, a sobrevida global pós-transplante.

Uma das limitações do estudo presente está relacionada ao registro do MELD. Uma vez que a coleta dos exames para o cálculo do escore se deu poucas horas antes do transplante, é possível que tenha ocorrido uma supervalorização do escore em relação ao escore registrado junto à CET-PR. O MELD registrado junto à CET-PR não foi comparado ao MELD-Admissional. Outros autores expõem os mesmos achados (JACOB, 2004).

Com relação à rejeição aguda no período pós-transplante, os achados do estudo apontam para uma menor tendência na ocorrência de rejeição nos pacientes com MELD>25, porém sem significância estatística (33% vs 45%, $P=0,056$). Em outro estudo (ONACA, 2003b) com um seguimento de 762 pacientes após 2 anos de transplante, os autores relatam achados semelhantes, com uma tendência para maior ocorrência de rejeição nos pacientes com MELD mais baixo, porém sem significância estatística. É possível que, com uma amostra maior de pacientes, se obtenha significância estatística, indicando ser o MELD uma ferramenta capaz também de refletir o status imunológico destes pacientes.

Sob esse prisma, pacientes com MELD mais elevado estão teoricamente mais sujeitos a desenvolver complicações infecciosas. Evans et al. (2003), compararam as taxas de incidência e de mortalidade em 1 ano da peritonite bacteriana espontânea em pacientes cirróticos em tratamento ambulatorial com as taxas de pacientes internados. Foi observado que os pacientes internados apresentavam um MELD significativamente maior (24,8 vs 17,9), com maior mortalidade e incidência de peritonite. De fato, como apontado no presente estudo, o

MELD mostrou-se um forte preditor de eventos infecciosos, em especial quando somadas todas as modalidades infecciosas estudadas e a sepse. Os pacientes com MELD>25 estiveram entre os que apresentaram as maiores taxas de sepse (33% vs 9%, $P<0,00001$) e de infecções somadas (44% vs 24%, $P=0,00003$). Contudo, o estudo avaliou somente a ocorrência desta complicação nos 2 primeiros meses pós-transplante.

As complicações biliares continuam sendo uma fonte de morbidade pós-transplante, podendo estar presentes em 8 a 15% dos casos (VIANNA, 2005). Duas técnicas de reconstrução biliar estão atualmente padronizadas no serviço: a coledococoledocostomia e a coledocojejunostomia em Y de Roux. A patogenia destas complicações é complexa, multifatorial e envolve tanto problemas técnicos na reconstrução biliar quanto alterações vasculares e imunológicas.

Igualmente complexa é a relação destas complicações com o MELD. Uma incidência significativamente menor de fístula no grupo de pacientes com MELD>25 foi observada ($P=0,00004$), mas a análise é prejudicada pelo pequeno número de pacientes e pelo fato de nenhum paciente no grupo ter apresentado a complicação. Não fosse esse grupo em particular (MELD>25), a incidência teria sido semelhante entre os grupos. Não se pode concluir que haja ou não correlação desta complicação com o MELD, pois é necessário um número maior de pacientes para melhor avaliação.

Ao contrário da fístula, a associação entre MELD>25 e estenose biliar mostrou-se mais sólida do ponto de vista estatístico, mesmo com número pequeno de pacientes avaliados ($P<0,00001$). Neste estudo, o grupo de pacientes com MELD>25 não apresentou nenhum caso de fístula, um fator que isoladamente quadruplicou a chance de estenose. Mesmo assim, esse grupo apresentou os maiores índices de estenose verificados. Os resultados são bastante contraditórios: o grupo com MELD>25 apresentou incidência significativamente maior em relação ao grupo com MELD entre 16 e 25, mas sem significância estatística em relação ao grupo com MELD≤15.

No estudo de Welling et al. (2008), o aumento do MELD foi considerado um fator de risco para a ocorrência de fístula biliar, mas não para a estenose. Dentre os múltiplos fatores de risco pesquisados, o MELD só adquiriu significância estatística à análise univariada, mas não à análise multivariada. Nos trabalhos de Sundaram et al. (2011), os pacientes na era pós-MELD desenvolveram uma incidência maior de

estenose biliar anastomótica quando comparados aos pacientes da era pré-MELD. Contudo, não houve um valor de MELD capaz de discriminar uma maior incidência de fístula biliar. Logo, parece não haver uma relação clara e consistente do valor do escore com as complicações biliares.

As duas complicações vasculares avaliadas neste estudo – a TAH e a TVP – apresentaram diferenças significativas quando estratificadas pelo MELD-Admissional. Houve uma redução significativa da TAH e um aumento significativo da TVP com o aumento do escore. Todavia, a análise é prejudicada pelo pequeno número de pacientes do estudo.

No estudo da disfunção do enxerto, foram utilizadas duas modalidades de análise estatística: o teste de Qui-Quadrado para variáveis binomiais e o teste de Kruskal-Wallis para variáveis multinomiais. Aquele levou em consideração a presença ou não de falência do enxerto; este analisou a função enxerto dentro de uma perspectiva crescente, variando de normal (ou grau mínimo) ao PNF (ou grau máximo). Por ambos os métodos, não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes estratificados pelo MELD-Admissional. Isso indica que o MELD não é um bom marcador para a disfunção ou falência primária do enxerto. Esta parece estar mais relacionada à ocorrência de injúria de preservação (KOÇBIYIK, 2009).

Ao se analisar o tempo de internação, verificou-se uma relação linear entre o MELD e o tempo de permanência hospitalar e em UTI. Esta, apesar da tendência a aumentar de acordo com o aumento do MELD, não apresentou significância estatística ($P=0,48$). Possivelmente, isto se deve à discrepância entre o tempo mínimo e o tempo máximo de permanência em UTI, o que configura uma população de estudo heterogênea, com desvio-padrão amplo. Contudo, o tempo de internação hospitalar mostrou-se significativamente maior nos pacientes de acordo com o aumento do MELD ($P=0,02$). Este estudo corrobora os achados de outros autores (ZAPATA, 2004; AXELROD, 2005; KOGURE, 2006). Avaliando pacientes adultos submetidos a THIV, Kogure et al. (2006), verificaram uma relação significativa do MELD com os custos econômicos e com a permanência em UTI. Axelrod et al. (2005) observaram um aumento no tempo de internação e dos custos globais do transplante com o aumento do MELD. Zapata et al. (2004) em estudo realizado no Chile, identificaram aumentos significativos da permanência hospitalar e em UTI em pacientes com MELD >20 .

5.2 BIÓPSIA HEPÁTICA PÓS-REPERFUSÃO

Este trabalho é um dos poucos que busca correlacionar vários aspectos da biópsia hepática pós-reperfusão com vários desfechos clínicos pós-transplante. Os estudos na literatura, em grande parte, avaliaram o papel da biópsia hepática em retratar uma ou outra situação de maior ou menor risco para a ocorrência de um único tipo de complicação (McNEOWN, 1988; TODO, 1989; KAKIZOE, 1990; IKEDA, 1992; STRASBERG, 1994; GAFFEY, 1997; SEIFALIAN, 1998; HAYASHI, 1999; YOONG, 1999; BUSQUETS, 2001; KUKAN, 2001; YU, 2004). A maior parte destes estudos correlaciona alterações encontradas à biópsia com disfunção ou falência do enxerto ou outra complicação em particular.

A análise da biópsia é complexa. Depende da experiência de um patologista dedicado e afeito às sutilezas da arquitetura celular do fígado e das várias apresentações morfológicas e histológicas. Não bastasse isso, algumas das variáveis estudadas não foram caracterizadas da melhor forma possível. É o caso da fibrose e da esteatose, cujos corantes específicos não foram utilizados e não são empregados rotineiramente. Entretanto, esse fato não pareceu alterar significativamente os resultados observados.

Uma das dificuldades encontradas ao se analisar os dados diz respeito à caracterização do infiltrado polimorfonuclear, descrito aqui como exsudato neutrofílico. Nas biópsias estudadas, a graduação do exsudato buscou seguir uma avaliação mais panorâmica e global do espécime e não somente das áreas mais profundas, como na biópsia por agulha. Três estudos (KAKIZOE, 1990; GAFFEY, 1997; KOÇBIYIK, 2009) reportaram uma associação significativa desta variável com a disfunção do enxerto e uma má evolução após o transplante. No trabalho de Kakizoe et al. (1990), não foi demonstrado maior risco de disfunção do enxerto e mortalidade de acordo com qualquer das variáveis pesquisadas à biópsia por punção com agulha fina. Não obstante, os autores identificaram que pacientes com infiltrado inflamatório severo associado à necrose zonal estão sujeitos a uma má evolução após o transplante. Gaffey et al. (1997), também avaliando biópsias por agulha e não as realizadas por meio de incisão na borda hepática, descrevem um aumento da injúria de preservação de acordo com o aumento do grau histológico de inflamação. Koçbiyık et al. (2009), avaliando este tipo de biópsia em particular,

destacam que a avaliação do infiltrado neutrofílico deve enfatizar as áreas mais profundas do parênquima, que se estendem além do espaço subcapsular. A presença de infiltrado próximo à cápsula está relacionada ao trauma mecânico durante a manipulação cirúrgica do fígado, (conhecida como “hepatite cirúrgica”), e não apresenta correlação com a função e a sobrevida do enxerto. De forma interessante e contradizendo os estudos citados, o maior grau de exsudato neutrofílico à biópsia conferiu uma diminuição da mortalidade no presente estudo. E, ainda, não implicou aumento na incidência de disfunção e falência do enxerto. Todavia, a análise histológica não se limitou às áreas mais profundas do parênquima e englobou também as porções subcapsulares. Os dados são conflitantes, mas estatisticamente significativos.

Outras variáveis da biópsia hepática que apresentaram impacto sobre a mortalidade e a disfunção do enxerto foram: a esteatose macrovesicular, o infiltrado monomorfonuclear e a necrose celular.

Neste estudo, didaticamente, a disfunção do enxerto foi categorizada como variável multinomial e graduada em leve, grave e irreversível, esta última sendo equivalente à falência do enxerto. À análise pelo teste Kruskal-Wallis, a única variável que apresentou correlação significativa com a disfunção do enxerto foi a necrose hepática. A fibrose e a esteatose, dois reconhecidos fatores de risco para a disfunção e falência do enxerto, apresentaram correlação sem significância estatística neste estudo.

Contudo, pelo teste de Qui-Quadrado, considerando-se os possíveis desfechos como falência ou não do enxerto, os resultados foram diferentes. Três variáveis dentre as demais se destacaram: a necrose, a esteatose e o infiltrado monomorfonuclear. A presença de necrose leve não acrescentou aumento da falência do enxerto quando comparada à ausência de necrose, porém houve impacto significativo nos casos de necrose moderada (15,38% vs. 6,66%, $P=0,001$). O mesmo é válido para a esteatose, com impacto somente nos casos moderados (33% vs. 7,46%, $P<0,00001$). No que diz respeito ao infiltrado, a sua ocorrência praticamente triplicou a incidência de falência primária do enxerto (17,14% vs. 5,73%, $P=0,00281$).

A esteatose leve ou até 33% não implicou aumento significativo na mortalidade em relação aos pacientes sem esteatose (17,4% vs 15,5%). Somente os pacientes com esteatose moderada (de 33% a 66%) apresentaram maior mortalidade

(28,5%) e isso apenas no primeiro mês pós-transplante ($p=0,02$). Vários outros autores (TODO, 1989; STRASBERG, 1994; SEIFALIAN, 1998; HAYASHI, 1999; YOONG, 1999) pesquisaram os efeitos do fígado esteatótico no transplante, com resultados semelhantes. Igualmente, quando se avaliou a ocorrência de PNF pelo teste de Qui-Quadrado, houve um aumento significativo nos pacientes com esteatose moderada, mas não nos pacientes com esteatose leve (33,33% vs 7,46%, $P<0,00001$). Foi proposto que a esteatose significativa leva a uma disfunção do enxerto por alterações na permeabilidade da membrana e na microcirculação (TODO, 1989; SEIFALIAN, 1998; FUKUMORI, 1999).

A presença de infiltrado monomorfonuclear implicou aumento da mortalidade, porém se obteve significância estatística somente no primeiro e sexto mês pós-transplante. Aqui, os pacientes foram categorizados em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de infiltrado monomorfonuclear, ou seja, esta variável não foi propriamente quantificada, mas somente qualificada. Igualmente, houve maior incidência de PNF quando se avaliou a ocorrência de infiltrado pelo teste de Qui-Quadrado (17,14% vs 5,73%, $P=0,00281$). Ao analisar-se esta variável, pressupõe-se que a maior mortalidade registrada no primeiro mês pós-transplante se deva à maior ocorrência de PNF.

A lesão que segue o processo de Isquemia-Reperusão, conhecida no transplante como Injúria de Preservação ou IPR, leva a uma falência da microcirculação hepática, caracterizada por hemoconcentração nos sinusóides, estase leucocitária sinusoidal, estreitamento sinusoidal, redução da pressão de perfusão e lesão hipóxica das células endoteliais (VOLLMAR, 1996(a); PUHL, 2005).

Análises in vivo da microcirculação hepática após isquemia revelam a indução de interação de leucócitos com o endotélio dentro dos sinusóides hepáticos e vênulas pós-sinusoidais, com déficit perfusional e hipóxia tecidual (VOLLMAR, 1996a). O mecanismo parece estar relacionado a um aumento da resistência ao fluxo tecidual imposto pelo acúmulo de leucócitos na microcirculação (FERGUSON, 1993; VOLLMAR, 1996(b)). Ferguson et al. (1993) estudaram a relação espacial entre o acúmulo de leucócitos e a injúria microvascular durante a reperusão hepática pós-isquemia. Através de trabalhos com ratos in vivo, utilizando a vídeo-microscopia epifluorescente, demonstraram que o nível de acúmulo de leucócitos em todo o fígado correlaciona-se bem com a injúria microvascular.

Outros estudos analisaram profundamente os efeitos da reperfusão pós-isquemia e da infiltração leucocitária sobre a microcirculação hepática (VOLLMAR, 1996a; VOLLMAR, 1996b; PUHL, 2005). Foi demonstrado que, durante a reperfusão, há um aumento da estase leucocitária e isso, proporcionalmente, leva a um aumento da resistência ao fluxo capilar. Foi demonstrado ainda que, no fígado submetido à isquemia e reperfusão, 27% dos sinusóides em média são incapazes de retomar o fluxo sanguíneo (*no-reflow*) quando comparados aos sinusóides sem estase leucocitária.

No presente estudo, não foi caracterizada a leucoestase sinusoidal, mas somente a presença de leucócitos polimorfonucleares e monomorfonucleares no parênquima hepático como um todo. Esta caracterização foi realizada quantitativamente, através de uma avaliação microscópica panorâmica dos espécimes. De forma diferente aos estudos citados, foi categorizado o tipo de leucócito encontrado e este foi avaliado como uma variável independente. A presença de leucócitos monomorfonucleares – mas não polimorfonucleares – esteve associada a um risco maior de não-funcionamento primário e maior mortalidade.

Com relação à microcirculação hepática, Puhl et al. (2005) e Vollmar et al. (1996a) salientam que um dos mecanismos compensatórios para o déficit perfusional que ocorre na injúria isquêmica é a hiperemia reativa. Essa resposta foi observada em modelos animais (VOLLMAR, 1994), no ser humano (VOLLMAR, 1996a) e também no fígado transplantado (PUHL, 2005). Através de uma reposta de hiperperfusão, ocorre retorno do equilíbrio perfusional nos sinusóides hepáticos, podendo inclusive culminar em uma elevação menos significativa dos níveis de aminotransferases e bilirrubina, fenômeno universal nas primeiras horas pós-transplante (PUHL, 2005).

No presente estudo, não se identificou correlação estatisticamente significativa entre as alterações isquêmicas – em graus leve a moderado – e a disfunção e falência do enxerto. O mesmo se deu para com a mortalidade pós-transplante. Não foi possível avaliar histologicamente a resposta de hiperperfusão frente às alterações isquêmicas, nem tampouco identificar em quais grupos houve uma maior incidência de apoptose ou necrose. O que se comprova é que as alterações isquêmicas encontradas são um fenômeno reversível que ocorre em maior ou menor grau em todos os pacientes, cuja caracterização histológica não implica necessariamente aumento da disfunção do enxerto. Entretanto, é digno de

nota que nenhum paciente se apresentou com alterações isquêmicas severas à biópsia, o que poderia alterar os resultados.

A necrose celular hepática, um consagrado fator de mau prognóstico, foi um dos fatores que mais significativamente se associou à mortalidade e à disfunção do enxerto. Os pacientes com necrose em grau moderado apresentaram maiores índices de mortalidade pós-transplante quando comparados aos pacientes com necrose em grau leve e sem necrose, os quais apresentaram índices semelhantes. Em um modelo animal (HUET, 2004), a viabilidade hepática seguindo a reperfusão pós-isquemia esteve relacionada inversamente com a necrose celular hepática. Outros autores relatam achados semelhantes em humanos ao identificar aumento dos índices de disfunção e falência do enxerto de acordo com o grau de necrose à biópsia pós-reperfusão (KAKIZOE, 1990; GAFFEY, 1997; KOÇBYIK, 2009).

Com relação à fibrose hepática, houve um decréscimo paradoxal na mortalidade de acordo com um aumento no grau da fibrose. Sabe-se que a hematoxilina-eosina, o corante utilizado na análise histológica, não é o melhor método para avaliação do grau de fibrose e, talvez, tenha levado a uma interpretação errônea na estratificação dos grupos pela gravidade da fibrose. Apesar disso, pouca fibrose foi identificada nos espécimes, o que leva a considerar os grupos como idênticos ou pelo menos muito semelhantes entre si em relação a esta variável. Este fato dá suporte à seleção mais criteriosa de órgãos para transplante e consequente descarte de órgãos marginais.

As explicações mais plausíveis para esse achado parecem estar relacionadas ao pequeno número de pacientes em alguns subgrupos e ao grau de fibrose evidenciado pela biópsia ser bastante leve. Neste caso, a mortalidade seria influenciada por outros fatores e não propriamente pela fibrose, uma vez que essa variável é um reconhecido fator de disfunção hepática.

Quanto ao desfecho clínico rejeição, os resultados são ainda mais complexos. Os trabalhos que avaliam o impacto da biópsia pós-reperfusão sobre a rejeição abordam um fenômeno que traz, em sua essência, aspectos intimamente relacionados à disfunção do enxerto. Desde o estudo pioneiro de Howard et al. (1990), houve muita controvérsia sobre o efeito da injúria de preservação na incidência de rejeição. Os autores demonstraram um aumento significativo de rejeição nos primeiros 30 dias pós-transplante nos pacientes classificados com injúria de preservação em grau severo. Outros autores acrescentam mais

controvérsia ao assunto (KATZ, 1993; ABRAHAM, 1996; KIUCHI, 1997). Abraham e Furth (1996) pesquisaram o impacto da injúria de preservação sobre a disfunção do enxerto e da rejeição precoce e encontraram vários padrões histológicos semelhantes preditores de ambas. Neste estudo e no estudo de Kiuchi et al. (1997), os pesquisadores salientam um ponto de extrema importância: a maneira de se avaliar a injúria de preservação difere entre os vários estudos e isso pode levar a conclusões distintas. Uns valorizam as elevações de transaminases (HOWARD, 1990); outros as avaliam em paralelo à função de síntese hepática e à infiltração leucocitária à biópsia (KIUCHI, 1997); e outros, ainda, dão mais valor às alterações histológicas (ABRAHAM, 1996). Não bastasse isso, não há unanimidade entre os autores em citar um tipo de alteração histológica que se associe mais à ocorrência de rejeição. Para Kiuchi et al. (1997) há baixa incidência de rejeição aguda precoce em enxertos com injúria isquêmica acentuada. Essa explicação é fundamentada por um estado de anergia imunológica do receptor que é secundária à disfunção hepática. Os autores identificaram também um aumento de infiltração leucocitária nos sinusóides associado a maiores graus de injúria isquêmica. Abraham e Furth (1996), por sua vez, evidenciaram que o *swelling* hepatocelular é o fator histológico que mais se associa aos quadros de rejeição moderada a severa nos 2 primeiros meses de transplante. Eles destacam que a cascata de eventos se processa da seguinte forma: a) influxo de células inflamatórias no enxerto; b) aumento na expressão de antígenos de superfície celular; c) ativação de mecanismos de resposta imune; d) rejeição celular aguda. No estudo, o *swelling* também é identificado como um forte preditor de PNF. Nesse caso, as células entram em processo de morte por necrose isquêmica ou apoptose e não expressam antígenos de superfície. Ou seja, não produzem o estímulo antigênico apropriado para que a rejeição ocorra.

No presente estudo, quando utilizada a análise estatística multinomial, somente a fibrose apresentou impacto na ocorrência de episódios de rejeição simples, mas não de rejeição persistente. Todavia, este resultado é prejudicado pelo pequeno número de pacientes e pela incidência nula de rejeição na amostra com diferença estatística.

Quando os pacientes foram submetidos à análise binomial, considerando-se a ocorrência ou não de rejeição nos primeiros 6 meses, foi observada correlação estatisticamente significativa e inversamente proporcional com 3 variáveis da

biópsia: a esteatose, a fibrose e o exsudato. Destas, os resultados sobre a fibrose e a esteatose não são consistentes devido ao pequeno número de indivíduos e a incidência nula em alguns subgrupos, apesar do valor de $P < 0,05$. Entretanto, a presença de exsudato em grau moderado foi um sólido fator de proteção contra a rejeição. Houve um decréscimo de 10,93% na incidência de rejeição nos pacientes com exsudato leve para o patamar de 2,77% nos pacientes com exsudato moderado à biópsia, ou seja, uma redução de quatro vezes na incidência ($P = 0,0047$).

No estudo de Howard et al. (1990), os autores postulam que o influxo de células inflamatórias no enxerto combinado com a expressão de antígenos de superfície predis põem à rejeição celular. Contrariamente ao postulado, o presente estudo assume que a presença de exsudato polimorfonuclear confere proteção e não risco para o desenvolvimento de rejeição celular nos primeiros 6 meses após transplante hepático.

Com relação às complicações biliares, o presente estudo diferenciou duas complicações – a fístula e a estenose – e as avaliou de maneira independente. Essa abordagem difere daquela usada no estudo de Busquets et al. (2001) em que os autores caracterizam qualquer um dos vários tipos de lesões biliares (coledocolitíase, fístula, estenose anastomótica e lesões isquêmicas do trato biliar) como um desfecho clínico único. Nele, os autores enfatizam que a presença de infiltrado neutrofílico sinaliza para uma maior ocorrência de injúria de preservação e maior incidência de complicações biliares. Kukan e Haddad (2001) corroboram estes achados e põe em evidência a importância da infiltração leucocitária na árvore biliar na fisiopatologia das complicações biliares pós-transplante.

No presente estudo, houve poucas variáveis histológicas com impacto sobre as complicações biliares que alcançaram consistência estatística para uma conclusão mais definitiva. Boa parte dos subgrupos avaliados para cada variável apresentou número pequeno de indivíduos e uma incidência nula de fístula ou de estenose. É o caso da congestão, da esteatose e da fibrose. Esta última esteve relacionada a um aumento na incidência de estenose, mas não de fístula, quando foram comparados os pacientes com fibrose portal e aqueles sem fibrose. No grupo da fibrose perivenular central, devido ao número pequeno de indivíduos e à incidência nula de fístula e estenose, a correlação é inconsistente.

De forma contrastante, o exsudato neutrofílico não apresentou correlação estatisticamente significativa com a ocorrência de fístula ou estenose, o mesmo

ocorrendo com o infiltrado monomorfonuclear. Estes dados são contrários aos achados de outros autores (SANCHEZ-URDAZPAL, 1992; BUSQUETS, 2001; KUKAN, 2001). O outro marcador de destaque para a injúria de preservação é a necrose hepatocelular. No presente estudo, ela apresentou uma relação inversamente proporcional com a ocorrência de fístula e de estenose quando em grau moderado. Contudo, este fato sofre influência mais uma vez do pequeno número de pacientes do subgrupo e da incidência nula tanto de fístula como de estenose. Outro problema: como a necrose celular em grau moderado acarretou maior mortalidade por levar à falência do enxerto, estes pacientes que faleceram foram incluídos automaticamente como pacientes que não desenvolveram nenhuma das complicações biliares. Em outras palavras, não houve tempo suficiente para averiguar essas complicações, visto que os pacientes faleceram antes mesmo de elas terem a chance de manifestar-se.

As alterações isquêmicas foram a única variável consistente com impacto sobre as complicações biliares. Quando presentes, aumentaram significativamente a incidência de fístula (5,98% vs. 12,76%, $P=0,0448$), porém não de estenose. É bem reconhecida a relação entre as complicações biliares e um maior tempo de isquemia. Sanchez-Urdazpal et al. (1992) reportaram um aumento das complicações biliares isquêmicas quando o tempo de preservação é superior a 10 a 12 horas. Permanece em questionamento como este dado se reflete em termos histológicos e qual a relação com a ocorrência de fístula. No presente trabalho, uma avaliação mais pormenorizada não demonstrou diferenças significativas para os tempos médios de isquemia fria e quente entre os pacientes com Alterações Isquêmicas Leves e aqueles com Alterações Isquêmicas Moderadas.

Com relação às complicações vasculares pós-transplante, os dados referentes à grande maioria das variáveis são inconclusivos. O grau de exsudato neutrofílico e a presença de infiltrado monomorfonuclear não conferiram aumento do risco para TAH e TVP. No caso da fibrose, da esteatose, das alterações isquêmicas e da necrose, a diferença estatística encontrada se deve muito mais à incidência nula de TAH e TVP em alguns subgrupos com poucos pacientes do que propriamente ao peso da variável.

No estudo, a congestão hepática esteve fortemente associada ao aumento do risco de TVP. A presença de congestão implicou aumento de 17 vezes na incidência de TVP – 22,22% vs. 1,29% ($P<0,00001$). Uma análise pormenorizada

evidenciou que nenhum dos pacientes com TVP no pós-transplante apresentaram TVP parcial ou total evidenciada no período intra-operatório, a qual é reconhecida como um importante fator de risco para a re-trombose da veia porta após transplante (LENDOIRE, 2007). Até o presente, nenhum estudo havia caracterizado uma variável histológica como um fator de risco para o desenvolvimento de TVP pós-transplante. Dentre os estudos que avaliaram os fatores de risco para esta, dois merecem ser mencionados.

O trabalho de Yerdel et al. (2000) classifica a TVP em graus I a IV e identifica fatores de risco associados à TVP no pré-transplante, **mas não no pós-transplante**, entre eles: sexo masculino, tratamento da hipertensão portal, pacientes classe C de Child-Pugh e a etiologia não-alcoólica da cirrose. O trabalho de Ou et al. (2011) avaliou fatores de risco para o desenvolvimento de TVP no pós-transplante em pacientes pediátricos com atresia biliar submetidos à THIV. Ele identificou uma forte e interessante associação de TVP com os seguintes achados: veia porta com tamanho inferior a 4 mm, fluxo portal inferior a 10cm/s ao Ultrassom-Doppler e baixos índices de resistência da artéria hepática do Ultrassom-Doppler ($<0,65$). Esses achados sugerem um mecanismo fisiopatológico para a da TVP, iniciando pela congestão do enxerto, seguindo com o desenvolvimento de estase portal e culminando com a formação do trombo no interior da veia porta.

Quanto às complicações infecciosas, não houve correlação estatisticamente significativa de nenhum dos desfechos avaliados (pneumonia, infecção abdominal, sepse ou todas as modalidades somadas) com as seguintes variáveis histológicas: necrose celular, infiltrado monomorfonuclear, exsudato neutrofílico, e alterações isquêmicas.

Com relação à congestão hepática, foi encontrada correlação significativa ($P<0,05$) para aumento do risco de infecção intra-abdominal e redução do risco de pneumonia. Contudo, o subgrupo com congestão, formado por apenas 9 pacientes nesse estudo, e a incidência nula de pneumonia nessa amostra impedem uma conclusão definitiva e prejudicam a consistência destes resultados. Não se pode afirmar que a congestão exerça um efeito protetor sobre o desenvolvimento de pneumonia.

O mesmo é verificado para a esteatose, cuja análise evidenciou uma redução no risco de desenvolvimento de sepse, mas não de outras complicações infecciosas. O subgrupo com esteatose moderada, formado por apenas 7 pacientes,

apresentou, dentre todos, a menor incidência da sepse. Este resultado alcança significância estatística muito mais pelo número pequeno de indivíduos e incidência nula da complicação do que pelo peso da variável em si.

Com relação à fibrose, verificou-se um aumento significativo nos índices de pneumonia nos pacientes com fibrose portal. Feita esta exceção, não houve correlação sólida desta variável com os diversos desfechos infecciosos. Isso se deve, mais uma vez, às características da população, seu agrupamento e à forma de estudar a fibrose, haja vista que:

- 1) Os grupos são muito semelhantes entre si no que tange a esta alteração histológica;
- 2) O corante empregado na confecção das lâminas não é o mais acurado para a gradação da fibrose;
- 3) O grupo com as alterações fibróticas mais proeminentes é muito pequeno (n=3) para qualquer conclusão definitiva;
- 4) A incidência para a maior parte das complicações é semelhante entre os grupos.

Muitas vezes, o que se verifica não é uma redução na incidência de complicações, protegendo o paciente da infecção. Mas, efetivamente, o que se verificou é que esse pequeno grau de fibrose não aumentou a incidência.

Nesse estudo, os tempos de internação hospitalar e em UTI não sofreram influência dos resultados da biópsia pós-reperfusão para nenhuma das variáveis histológicas estudadas. Algumas, apesar de se verificar uma tendência de aumento nestes períodos, não apresentaram significância estatística. Possivelmente este fato tenha relação com a mortalidade precoce em alguns subgrupos, nos quais o tempo de internação foi obviamente pequeno. Talvez este desfecho devesse ser avaliado somente nos pacientes com sobrevida em torno de 6 a 12 meses, pois assim o mau resultado de uma mortalidade precoce não significaria um bom resultado em termos de permanência hospitalar.

6 CONCLUSÕES

6.1 MELD-ADMISSIONAL

Neste estudo, o escore MELD avaliado à admissão do paciente comprovou ser uma ferramenta útil na análise e predição de várias situações clínicas após o transplante.

Escore de MELD-Admissional maiores que 25 têm poder discriminatório para aumento na mortalidade em 1, 3, 6, e 12 meses. A chance de sobrevida no primeiro ano de transplante foi semelhante nas eras pré-MELD e pós-MELD.

Houve uma tendência à redução da rejeição nos primeiros 6 meses pós-transplante de acordo com a redução do MELD, porém sem significância estatística e sem diferenças nos padrões de rejeição estudados.

Pacientes com MELD>25 não tiveram incidência maior de fístula biliar, mas apresentaram aumento significativo da estenose anastomótica.

As duas complicações vasculares avaliadas neste estudo – a TAH e a TVP – apesar das diferenças significativas encontradas, tiveram a análise prejudicada pelo pequeno número de pacientes.

Para as complicações infecciosas, o MELD-Admissional mostrou-se um forte preditor de eventos, em especial na sepse e quando somados todas as modalidades infecciosas. O MELD acima de 25 evidenciou um grupo de pacientes mais sujeitos a complicações infecciosas, com maiores deficiências imunológicas.

Em relação à disfunção e falência do enxerto, não houve diferenças significativas entre os pacientes estratificados pelo MELD-Admissional.

Nesse estudo, houve uma correlação significativa entre o MELD-Admissional e o tempo de internação. O tempo de permanência em UTI apresentou uma tendência a aumentar de acordo com o aumento do MELD, porém sem significância estatística. Contudo, o tempo de internação hospitalar mostrou-se significativamente maior nos pacientes com MELD>25.

6.2 BIÓPSIA HEPÁTICA

Vários aspectos histológicos da biópsia hepática apresentaram impacto sobre os desfechos clínicos estudados no período pós-transplante. Entretanto, das

variáveis estudadas, a fibrose teve uma relação pouco consistente com a maior parte dos achados, seja pelo pequeno número de pacientes em alguns subgrupos, seja pelo fato de sua graduação nos espécimes ser bastante leve.

A mortalidade pós-transplante teve relação significativa com a esteatose, o infiltrado monomorfonuclear e a necrose celular, com aumento dos índices de acordo com a piora histológica.

O exsudado neutrofílico, quando moderado, conferiu redução da mortalidade neste estudo. Igualmente, ele foi um sólido fator de proteção contra a rejeição.

Dentre as complicações biliares avaliadas, houve pouca relação da fístula e da estenose com a quase totalidade das variáveis avaliadas pela biópsia. As alterações isquêmicas, quando moderadas, aumentaram significativamente a incidência de fístula, porém não de estenose.

Com relação às complicações vasculares, a congestão hepática foi um fator de risco importante para o desenvolvimento de TVP (1,29 vs. 22,22%, $P < 0,00001$). A esteatose, por sua vez, aumentou discretamente a incidência de TVP (1,16% vs 4,22%, $P = 0,0015$) mas não de TAH. Não houve relação das outras variáveis encontradas com as complicações vasculares pós-transplante.

As complicações infecciosas não apresentaram relação com os achados à biópsia pós-reperfusão. O mesmo foi verificado para os tempos de internação hospitalar e em UTI, os quais não sofreram influência significativa de nenhuma das variáveis estudadas.

Neste estudo, vários aspectos da biópsia pós-reperfusão demonstraram uma interessante associação com a disfunção e a falência do enxerto.

Por meio do teste Kruskal-Wallis, a única variável que apresentou correlação significativa com a disfunção do enxerto foi a necrose hepática. Contudo, pelo teste de Qui-Quadrado, três variáveis dentre as demais se destacaram em termos de falência do enxerto: a necrose, a esteatose e o infiltrado monomorfonuclear. A presença de necrose leve não acrescentou aumento da falência do enxerto quando comparada à ausência de necrose, porém houve impacto significativo nos casos de necrose moderada (15,38% vs. 6,66%, $P = 0,001$). O mesmo é válido para a esteatose, com impacto somente nos casos moderados (33,33% vs, 7,46%, $P < 0,00001$). Com respeito ao infiltrado, a sua ocorrência praticamente triplicou a incidência de falência primária do enxerto (17,14% vs. 5,73%, $P = 0,00281$).

REFERÊNCIAS

- Abraham S, Furth EE. **Quantitative evaluation of histological features in "time-zero" liver allograft biopsies as predictors of rejection or graft failure: receiver-operating characteristic analysis application.** Hum Pathol. 1996 27(10): 1077-84.
- Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. **MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation.** Hepatology. 2005; 41(6): 1282-9
- Amitrano L, Guardascione MA, Bennato R, Manguso F, Balzano A. **MELD score and hepatocellular carcinoma identify patients at different risk of short-term mortality among cirrhotics bleeding from esophageal varices.** J Hepatol. 2005; 42(6): 820-5
- Ardite E, Ramos C, Rimola A, Grande L, Fernández-Checa JC. **Hepatocellular oxidative stress and initial graft injury in human liver transplantation.** J Hepatol. 1999; 31(5): 921-7.
- Axelrod DA, Koffron AJ, Baker T, Al-Saden P, Dixler I, McNatt G, Sumner S, Vaci M, Abecassis M. **The economic impact of MELD on liver transplant centers.** Am J Transplant. 2005; 5(9): 2297-301.
- Bambha K, Kim WR, Kremers WK, Therneau TM, Kamath PS, Wiesner R, Rosen CB, Thostenson J, Benson JT, Dickson ER. **Predicting survival among patients listed for liver transplantation: an assessment of serial MELD measurements.** Am J Transplant. 2004; 4(11): 1798-804.
- Barkholt L, Ericzon BG, Tollemar J, Malmborg AS, Ehrnst A, Wilczek H, Andersson J. **Infections in human liver recipients: different patterns early and late after transplantation.** Transpl Int. 1993; 6(2): 77-84.
- Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, Longo W, Solomon H, Di Bisceglie AM. **The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis: model for end-stage liver disease score is superior to Child-Turcotte-Pugh classification in predicting outcome.** Arch Surg. 2005; 140(7): 650-4.
- Brasil. Ministério da Saúde. **Critério para distribuição de fígado doador cadáver para transplante.** Portaria nº. 1.160 de 29 de maio de 2006, publicada no Diário Oficial da União, nº. 103 de 31 de maio de 2006.
- Brown RS Jr, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P, Lobritto S, Emond JC. **Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients.** Liver Transpl. 2002; 8(3): 278-84.
- Brown RS Jr, Lake JR. **The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution.** Am J Transplant. 2005; 5(2): 203-4.

Busquets J, Figueras J, Serrano T, Torras J, Ramos E, Rafecas A, Fabregat J, Lama C, Xiol X, Baliellas C, Jaurieta E. **Postreperfusion biopsies are useful in predicting complications after liver transplantation.** Liver Transpl. 2001; 7(5): 432-5.

Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, Pandya P, Sitaraman S, Shen J. **Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding.** Hepatology. 2002; 35(5):1282-4.

Chen H, Peng CH, Shen BY, Deng XX, Shen C, Xie JJ, Dong W, Li HW. **Multi-factor analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation.** Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2007; 6(2): 141-6.

Chui AK, Shi LW, Rao AR, Anasuya A, Hagl C, Pillay P, Verran D, McCaughan GW, Sheil AG. **Primary graft dysfunction after liver transplantation.** Transplant Proc. 2000; 32(7): 2219-20.

Cywinski JB, Mascha EJ, You J, Sessler DI, Kapural L, Argalious M, Parker BM. **Pre-transplant MELD and sodium MELD scores are poor predictors of graft failure and mortality after liver transplantation.** Hepatol Int. 2011. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/9778u36783252t36/fulltext.pdf>>. Acesso em: 17/6/2011.

Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, Velidedeoglu E, Chapman WC, Markmann JF. **Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function.** Transplantation. 2004; 77(1): 99-106.

Demetris A, Belle S, Hart J, Lewin K, Ludwig J, Snover DC, Tillery GW, Detre K, . **Intraobserver and interobserver variation in the histopathological assessment of liver allograft rejection. The Liver Transplantation Database (LTD) Investigators.** Hepatology. 1991; 14(5): 751-5.

Dutkowski P, Oberkofler CE, Béchir M, Müllhaupt B, Geier A, Raptis DA, Clavein PA. **The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis.** Liver Transpl. 2011; 17(6): 674-84.

Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. **Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites.** Hepatology. 2003; 37(4): 897-901.

Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS. **Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients.** Am J Surg. 2004; 188(5): 580-3.

Feng XN, Xu X, Zheng SS. **Current status and perspective of liver preservation solutions.** Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2006; 5(4): 490-4.

Ferguson D, McDonagh PF, Biewer J, Paidas CN, Clemens MG. **Spatial relationship between leukocyte accumulation and microvascular injury during reperfusion following hepatic ischemia.** Int J Microcirc Clin Exp. 1993; 12(1): 45-60.

Fukumori T, Ohkohchi N, Tsukamoto S, Satomi S. **The mechanism of injury in a steatotic liver graft during cold preservation.** Transplantation. 1999; 67(2): 195-200.

Freitas AC, Parolin MB, Stadnik L, Coelho JC. **Carcinoma hepatocelular: impacto do tempo em lista e das formas de tratamento pré-operatório na sobrevida do transplante de fígado cadavérico na era pré-MELD em um centro no Brasil.** Arq Gastroenterol. 2007; 44(3): 189-94.

Freitas AC, Itikawa WM, Kurogi AS, Stadnik LG, Parolin MB, Coelho JC. **O impacto do MELD no transplante de fígado em um centro no Brasil.** Arq Gastroenterol. 2010; 47(3): 233-7.

Gaffey MJ, Boyd JC, Traweek ST, Ali MA, Rezeig M, Caldwell SH, Iezzoni JC, McCullough C, Stevenson WC, Khuroo S, Nezamuddin N, Ishitani MB, Pruett TL. **Predictive value of intraoperative biopsies and liver function tests for preservation injury in orthotopic liver transplantation.** Hepatology. 1997; 25(1): 184-9.

George DL, Arnow PM, Fox AS, Baker AL, Thistlethwaite JR, Emond JC, Whittington PF, Broelsch CE. **Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors.** Rev Infect Dis. 1991; 13(3): 387-96.

Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, Anselmo D, Amersi F, Chen P, Farmer DG, Han S, Derazo F, Saab S, Goldstein LI, McDiarmid SV, Busuttil RW. **Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients.** Ann Surg. 2002; 236 (3): 315-22.

González FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Lacy AM, Cugat E, Visa J, Rodes J. **Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation.** Hepatology. 1994; 20(3): 565-73.

Habib S, Berk B, Chang CCH, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, Eghtesad B, Marcos A, Shakil AO. **MELD and prediction of post-liver transplantation survival.** Liver Transpl. 2006; 12(3): 440-7.

Hayashi M, Fujii K, Kiuchi T, Uryuhara K, Kasahara M, Takatsuki M, Takeichi T, Kitade H, Sugimoto T, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Fujita S, Inomata Y, Tanaka K. **Effects of fatty infiltration of the graft on the outcome of living-related liver transplantation.** Transplant Proc. 1999; 31(1-2):403.

Hayashi PH, Forman L, Steinberg T, Bak T, Wachs M, Kugelmas M, Everon GT, Kam I, Trotter JF. **Model for end-stage liver disease score does not predict**

patient or graft survival in living donor liver transplant recipients. Liver Transpl. 2003; 9(7): 737-40.

Howard TK, Klintmalm GB, Cofer JB, Husberg BS, Goldstein RM, Gonwa TA. **The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient.** Transplantation. 1990; 49(1): 103-7.

Huet PM, Nagaoka MR, Desbiens G, Tarrab E, Brault A, Bralet MP, Bilodeau M. **Sinusoidal endothelial cell and hepatocyte death following cold ischemia-warm reperfusion of the rat liver.** Hepatology. 2004; 39(4): 1110-9.

Ikeda T, Yanaga K, Kishikawa K, Kakizoe S, Shimada M, Sugimachi K. **Ischemic injury in liver transplantation: difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats.** Hepatology. 1992; 16(2): 454-61.

Inaba K, Barmparas G, Resnick S, Browder T, Chan LS, Lam L, Talying P, Demetriades D. **The model for end-stage liver disease score: an independent prognostic factor of mortality in injured cirrhotic patients.** Arch Surg. 2011. Disponível em: <<http://www.archsurg.com>>. Acesso em: 17/6/2011.

Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, Gimson A, Toogood GJ, Rela M, van der Meulen JH, UK and Ireland Liver Transplant Audit. **Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland.** Liver Transpl. 2004; 10(7): 903-7.

Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, Demetris AJ. **Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: considerations of preservation and early immunological injury.** Hepatology 1990; 11 (6): 932-41.

Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. **A model to predict survival in patients with end stage liver disease.** Hepatology. 2001; 33(2): 464-70.

Kamath PS, Kim WR. **The model for end-stage liver disease (MELD).** Hepatology. 2007; 45(3): 797-805.

Katz E, Mor E, Patel T, Theise N, Emre S, Schwartz ME, Miller CM. **Association between preservation injury and early rejection in clinical liver transplantation: fact or myth?** Transplant Proc. 1993; 25(2): 1907-8.

Kiuchi T, Schlitt HJ, Oldhafer HJ, Nashan B, Tanaka A, Wonigeit K, Ringe B, Tanaka K, Yamaoka Y, Pichlmayr R. **Early acute rejection after hepatic graft reperfusion: association with ischemic injury with good function, oxygenation heterogeneity, and leukocyte adhesion without aggregation.** Transplant Proc. 1997; 29(1-2): 364-5.

Koçbıyık A, Demirhan B, Sevmis S, Budakoglu I, Karakayali H, Haberal M. **Role of postreperfusion subcapsular wedge biopsies in predicting initially poor graft function after liver transplantation.** Transplant Proc. 2009; 41(7): 2747-8.

Kogure T, Ueno Y, Kawagishi N, Kanno N, Yamagiwa Y, Fukushima K, Satomi S, Shimosegawa T. **The model for end-stage liver disease score is useful for predicting economic outcomes in adult cases of living donor liver transplantation.** J Gastroenterol. 2006; 41(10):1005-10.

Kukan M, Haddad PS. **Role of hepatocytes and bile duct cells in preservation-reperfusion injury of liver grafts.** Liver Transpl. 2001; 7(5): 381-400.

Lendoire J, Raffin G, Cejas N, Duek F, Barros Schelotto P, Trigo P, Quarin C, Garay V, Imventarza O. **Liver transplantation in adult patients with portal vein thrombosis: risk factors, management and outcome.** HPB (Oxford). 2007; 9(5): 352-6.

Lim LG, Tan XX, Woo SJ, Dan YY, Lee YM, Lai V, Lim SG. **Risk factors for mortality in cirrhotic patients with sepsis.** Hepatol Int. 2011. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/v0v7v812978q0031/>>. Acesso em: 11/07/2011.

Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PCJ. **A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts.** Hepatology. 2000; 31(4): 864-71.

Mandal AK, King KE, Humphreys SL, Maley WR, Burdick JF, Klein AS. **Plasmapheresis: an effective therapy for primary allograft nonfunction after liver transplantation.** Transplantation. 2000; 70(1): 216-20.

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzeti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. **Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis.** N Engl J Med. 1996; 334(11): 693-9.

McKneown CM, Edwards V, Phillips MJ, Harvey PRC, Petrunka CN, Strasberg SM. **Sinusoidal lining cell damage: the critical injury in cold preservation of liver allografts in the rat.** Transplantation. 1988; 46 (2):178-91.

Mor E, Schwartz ME, Sheiner PA, Menesses P, Hytioglou P, Emre S, Kishikawa K, Chiodini S, Miller CM. **Prolonged preservation in University of Wisconsin solution associated with hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation.** Transplantation. 1993; 56(6): 1399-402.

Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, Painter D, Nakasuji M, Crawford M, Shi L, Ross AG. **Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an australian single liver transplantation center.** Transplant Proc. 2002; 34(4): 1231-5.

Narayanan Menon KV, Nyberg SL, Harmsen WS, DeSouza NF, Rosen CB, Krom RA, Wiesner RH. **MELD and other factors associated with survival after liver transplantation.** Am J Transplant. 2004; 4(5): 819-25.

Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. **Model for end-stage**

liver disease (MELD) predicts non-transplant surgical mortality in patients with cirrhosis. Ann Surg. 2005; 242(2): 244-51.

Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, Weinstein JS, Murray NG, Goldstein RM, Klintmalm GB. **A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation.** Liver Transpl. 2003(a); 9(2):117-23.

Onaca NN, Levy MF, Netto GJ, Thomas MJ, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fazola CG, Weinstein JS, Murray N, Goldstein RM, Klintmalm GB. **Pretransplant MELD score as a predictor of outcome after liver transplantation for chronic hepatitis C.** Am J Transplant. 2003(b); 3(5): 626-30.

Ou HY, Concejero AM, Huang TL, Chen TY, Tsang LL, Chen CL, Yu PC, Yu CY, Cheng YF. **Portal vein thrombosis in biliary atresia patients after living donor liver transplantation.** Surgery. 2011; 149(1): 40-7.

Perkins L, Jeffries M, Patel T. **Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2 (12):1123-8.

Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, Sasaki T, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M. **Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation - a multivariate analysis.** Transplantation. 1993; 55(4): 807-13.

Puhl G, Schaser KD, Pust D, Köhler K, Vollmar B, Menger MD, Neuhaus P, Settmacher U. **Initial hepatic microcirculation correlates with early graft function in human orthotopic liver transplantation.** Liver Transpl. 2005; 11(5): 555-63.

Saab S, Wang V, Ibrahim AB, Durazo F, Han S, Farmer DG, Yersiz H, Morrissey M, Goldstein LI, Ghobrial RM, Busuttil RW. **MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation.** Liver Transpl. 2003; 9(5): 473-6.

Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, Wiesner RH, Krom RA. **Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation.** Hepatology. 1992; 16(1):49-53.

Schepke M, Appenrodt B, Heller J, Zielinski J, Sauerbruch T. **Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study.** Liver Int. 2006; 26(7): 834-9.

Seifalian AM, Chidambaram V, Rolles K, Davidson BR. **In vivo demonstration of impaired microcirculation in steatotic human liver grafts.** Liver Transpl Surg. 1998; 4(1): 71-7.

Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. **Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation.** Hepatology. 1994; 20(4 Pt 1): 829-38.

Suman A, Barnes DS, Zein NN, Levinthal GN, Connor JT, Carey WD. **Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2 (8): 719-23.

Sundaram V, Jones DT, Shah NH, de Vera ME, Fontes P, Marsh JW, Humar A, Ahmad J. **Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era.** Liver Transpl. 2011; 17(4): 428-35.

Testa R, Testa E, Giannini EG, Botta F, Malfatti F, Chiarbonello B, Fumagalli A, Polegato S, Podesta E, Romagnoli P, Risso D, Cittadini G, De Caro G. **Trans-catheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with viral cirrhosis: role of combined staging systems, Cancer Liver Italian Program (CLIP) and Model for End-stage Liver Disease (MELD), in predicting outcome after treatment.** Aliment Pharmacol Ther. 2003;17(12): 1563-9.

Thielmann M, Mehmet A, Neuhäuser M, Wendt D, Tossios P, Canbay A, Massoudy P, Jakob H. **Risk prediction and outcomes in patients with liver cirrhosis undergoing open-heart surgery.** Eur J Cardiothorac Surg. 2010; 38(5): 528-9.

Todo S, Demetris AJ, Makowka L, Teperman L, Podesta L, Shaver T, Tzakis A, Starzl TE. **Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration.** Transplantation. 1989; 47(5): 903-5.

United Network of Organ Sharing. Disponível em: <<http://www.UNOS.org>>. Acesso em: 21/3/2006.

Vianna, R. M. M. Transplante Hepático. *In*: COELHO, J. C. U. **Aparelho Digestivo Clínica e Cirurgia.** São Paulo: Editora Atheneu, 2005, p.1568-1599.

Vollmar B, Glasz J, Leiderer R, Post S, Menger MD. **Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion.** Am J Pathol. 1994; 45(6): 1421-31.

Vollmar B, Glasz J, Post S, Menger MD. **Role of microvascular derangements in manifestation of portal triad cross-clamping-induced hepatic reperfusion injury.** J Surg Res. 1996(a); 60(1): 49-54.

Vollmar B, Richter S, Menger MD. **Leukocyte stasis in hepatic sinusoids.** Am J Physiol. 1996(b); 270(5 Pt 1): 798-803.

Welling TH, Heidt DG, Englesbe MJ, Magee JC, Sung RS, Campbell DA, Punch JD, Pelletier SJ. **Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors.** Liver Transpl. 2008; 14(1): 73-80.

Wiesner RH. **Advances in diagnosis, prevention, and management of hepatic allograft rejection.** Clin Chem. 1994; 40(11 Pt 2): 2174-85.

Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R, United Network for Organ Sharing Liver

Disease Severity Score Committee. **Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers.** Gastroenterology. 2003;124(1):91-6.

Yao FY, Saab S, Bass NM, Hirose R, Ly D, Terrault N, Lazar AA, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. **Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores.** Hepatology. 2004; 39(1): 230-8.

Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, Mayer D, McMaster P, Pirenne J. **Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome.** Transplantation. 2000; 69(9): 1873-81.

Yoo HY, Thuluvath PJ. **Short-term post-liver transplant survival after the introduction of MELD scores for organ allocation in the United States.** Liver Int. 2005; 25(3): 536-41.

Yoong KF, Gunson BK, Neil DA, Mirza DF, Mayer AD, Buckels JA, McMaster P. **Impact of donor liver microvesicular steatosis on the outcome of liver retransplantation.** Transplant Proc. 1999; 31(1-2): 550-1.

Yu YY, Ji J, Zhou GW, Shen BY, Chen H, Yan JQ, Peng CH, Li HW. **Liver biopsy in evaluation of complications following liver transplantation.** World J Gastroenterol. 2004; 10(11):1678-81.

Zapata R, Innocenti F, Sanhueza E, Humeres R, Rios H, Suarez L, Palácios JM, Rius M, Hepp J. **Predictive models in cirrhosis: correlation with the final results and costs of liver transplantation in Chile.** Transplant Proc. 2004; 36(6): 1671-2.

ANEXO – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

Curitiba, 21 de março de 2009.

Ilmo (a) Sr. (a)
Marcos Vinicius Zanchet
Neste

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado “O IMPACTO DO SCORE MELD E DA BIÓPSIA HEPÁTICA PÓS-REPERFUSÃO NOS RESULTADOS APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO CADAVERÍCO ORTOTÓPICO”, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 03 de março de 2009. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0036.0.208.000-09
CEP: 1871.038/2009-02

Data para entrega do primeiro relatório: 21 de setembro de 2009.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Renato'.

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR